

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

**Perioperatives immunoinflammatorisches Monitoring bei Patienten mit
operationspflichtiger, intraabdomineller Infektion mit dem PATHFAST™
Presepsin Assay und der monozytären HLA-DR-Expression**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades
der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sven Schallhorn
aus
Hannover
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Eugen Faist
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Florian Löhe PD Dr. Michael S. Kasperek
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Sebastian Pratschke
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	22.02.2018

Eidesstattliche Versicherung

Schallhorn, Sven

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Perioperatives immunoinflammatorisches Monitoring bei Patienten mit operationspflichtiger, intraabdomineller Infektion mit dem PATHFAST™ Presepsin Assay und der monozytären HLA-DR-Expression

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Hannover, 26.03.2018

Ort, Datum

Sven Schallhorn

Unterschrift Doktorand

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2	THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	3
2.1	Peritonitis und intraabdominelle Infektion.....	3
2.1.1	Anatomie und Physiologie	3
2.1.2	Definitionen und Einteilung	5
2.1.3	Epidemiologie, Bedeutung und Prognose.....	6
2.1.4	Grundlagen der Therapie	7
2.2	Sepsis	7
2.2.1	Definition und Einteilung	7
2.2.2	Epidemiologie, Bedeutung und Prognose.....	9
2.2.3	Grundlagen der Pathophysiologie	9
2.2.4	Grundzüge der Therapie	13
2.3	Presepsin.....	14
2.3.1	CD14 und seine Rolle im angeborenen Immunsystem	14
2.3.2	Biomarker Presepsin	15
2.4	Monozytäre HLA-DR-Expression	16
2.4.1	Humanes Leukozyten-Antigen (HLA)	16
2.4.2	Monozytäre HLA-DR-Expression als Biomarker	17
2.5	Wichtige Biomarker für Infektion und Inflammation	17
2.5.1	Interleukin 6 (IL-6).....	17
2.5.2	Procalcitonin (PCT)	18
2.5.3	Endotoxin Activity Assay (EAA)	18
2.5.4	C-reaktives Protein (CRP)	19
2.6	Klinische Scoring-Systeme	19
2.6.1	SOFA-Score.....	19
2.6.2	APACHE II-Score	20
2.6.3	Charlson Comorbidity Index.....	20
3	MATERIAL UND METHODEN.....	21
3.1	Studienablauf	21
3.2	Patientenkollektiv	22

3.3	Geräte und Material	24
3.3.1	Blutentnahme	24
3.3.2	Plasmagewinnung und Blutverarbeitung.....	24
3.3.3	Pipetten und Pipettenspitzen	24
3.3.4	PATHFAST™ Presepsin Assay	24
3.3.5	Endotoxin Activity Assay (EAA™)	24
3.3.6	Durchflusszytometrie.....	25
3.4	Labor-Methoden	25
3.4.1	PATHFAST™ Presepsin Assay	25
3.4.2	Endotoxin Activity Assay (EAA™)	26
3.4.3	Durchflusszytometrie.....	28
3.5	Scores.....	31
3.5.1	SOFA-Score.....	31
3.5.2	APACHE II-Score	32
3.5.3	Charlson Comorbidity Index.....	33
3.6	Statistische Auswertung	34
4	ERGEBNISSE.....	35
4.1	Präoperative Verteilung	35
4.2	Perioperativer Zeitverlauf	37
4.3	Letalität	43
4.4	Sepsis	52
4.5	Perioperative Organdysfunktion	61
4.6	Korrelation mit der Erkrankungsschwere (SOFA-Score)	70
4.7	Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltsdauer	75
4.8	Reinterventionspflichtige Komplikationen	80
4.9	Kombination Presepsin und mHLA-DR-Expression.....	89
4.9.1	Perioperativer Zeitverlauf.....	90
4.9.2	Letalität	91
4.9.3	Sepsis	94
4.9.4	Perioperative Organdysfunktion.....	97

Inhaltsverzeichnis

4.9.5	Korrelation mit der Erkrankungsschwere (SOFA-Score)	100
4.9.6	Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltsdauer	102
4.9.7	Reinterventionspflichtige Komplikationen	105
5	DISKUSSION	108
6	ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY	128
	Literaturverzeichnis.....	130
	Abkürzungsverzeichnis.....	137

1 Einleitung und Fragestellung

Sepsis als Folge schwerer Infektionen ist nach kardiovaskulären Ereignissen eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland und die häufigste Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen.^[1] Um das Leben dieser Patienten zu sichern, ist ein schneller und aggressiver Beginn der Therapie, insbesondere die Gabe von Antibiotika, nötig.^[2] Neben der klinischen Präsentation des Patienten und bildgebenden Maßnahmen nehmen Biomarker hier eine Schlüsselrolle in der Diagnosestellung ein. Sie dienen zum Einem dem Screening von Patienten auf mögliche infektiöse Ursachen ihrer Beschwerden, um sie gegebenenfalls weiterer Diagnostik zuzuführen. Zum Anderen werden sie zur Abschätzung von Prognose und Erkrankungsschwere sowie zum Monitoring des Krankheitsverlaufes und Therapieerfolges verwendet.^[3]

Über die Jahre wurden zahlreiche infrage kommende Biomarker entdeckt und erforscht. In der klinischen Routine haben sich neben der Leukozytenzahl im Blut vor allem das C-reaktive Protein (CRP) und in den letzten Jahren zunehmend Interleukin 6 (IL-6) und Procalcitonin (PCT) durchgesetzt. Letztere bleiben nicht zuletzt wegen ihrer nach wie vor vergleichsweise hohen Kosten häufig selektierten Patientengruppen, z.B. Intensivpatienten, oder speziellen Fragestellungen vorbehalten. Alle genannten Biomarker haben jedoch neben Stärken auch Schwächen, sodass die Suche nach dem idealen Biomarker weitergeht.^[3]

In der vorliegenden Arbeit sollen zwei Biomarker untersucht werden. Presepsin, ein 2005 entdeckter löslicher Subtyp von CD14, stellt einen klassischen Entzündungsmarker dar und tritt perspektivisch in Konkurrenz mit IL-6 und PCT. Die durchflusszytometrisch gemessene monozytäre HLA-DR-Expression verfolgt einen anderen Ansatz. Humanes Leukozyten-Antigen (HLA) ist ein Oberflächenprotein von Immunzellen und dient der Antigenpräsentation. Die monozytäre HLA-DR-Expression repräsentiert somit ein dynamisches Maß für die verfügbare zelluläre Fähigkeit zur Antigenpräsentation und damit der Immunkompetenz des Patienten. Sie hilft, Risikopatienten zu identifizieren und den Status des Immunsystems im Zeitverlauf zu beurteilen.

Konkret wurden im Rahmen dieser prospektiven klinisch-experimentellen Beobachtungsstudie Presepsin und die monozytäre HLA-DR-Expression an einem Patientenkollektiv von Patienten mit operationspflichtiger, intraabdomineller Infektion getestet. Beide Marker wurden

wiederholt im perioperativen Verlauf gemessen. Ziel war es, beide Marker perioperativ in Hinblick auf ihren diagnostischen und prognostischen Wert im Vergleich mit anderen Entzündungsmarkern (z.B. IL-6, PCT, CRP u.a.) zu prüfen. Des Weiteren sollte ihre Eignung mit Blick auf das Monitoring von Krankheitsverlauf und Therapieerfolg untersucht werden. Abschließend soll orientierend die synchrone Verwendung der Marker Presepsin und monozytäre HLA-DR-Expression untersucht werden, die möglicherweise einen Mehrwert gegenüber der Bestimmung der Einzelparameter bieten könnte. Fernziel, aber nicht Ziel dieser Arbeit, wäre es, einen Score aus klinischen Parametern und einer limitierten Anzahl von Biomarkern, die verschiedene Aspekte der Immunreaktion (Hyperinflammation, Immunsuppression etc.) abbilden, zu entwickeln mit dem Ziel, den Gesamtzustand des kritisch kranken Patienten möglichst realitätsnah abzubilden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Peritonitis und intraabdominelle Infektion

2.1.1 Anatomie und Physiologie

Das Abdomen wird durch folgende Strukturen begrenzt:

- nach kranial durch das Zwerchfell
- nach ventral und lateral durch die Bauchmuskulatur
- nach dorsal durch Wirbelsäule und Rückenmuskulatur
- nach kaudal durch den Beckenboden sowie die Beckenknochen

Innerhalb des Abdomens lassen sich verschiedene Kompartimente unterscheiden. Die gebräuchlichste Gliederung orientiert sich dabei am Bezug zum Peritoneum. Hierbei wird der intraperitoneal gelegene Raum vom Extraperitonealraum unterschieden, der noch weiter in den Retroperitonealraum und den Subperitonealraum unterteilt werden kann.^[4]

Das Peritoneum ist eine dünne Serosaschicht, welche die Abdominalhöhle innen auskleidet. Es wird in ein viszerales Blatt, das die in der Abdominalhöhle gelegenen Organe überzieht, und ein parietales Blatt, das der Innenwand des Abdomens anliegt, unterteilt.^[4]

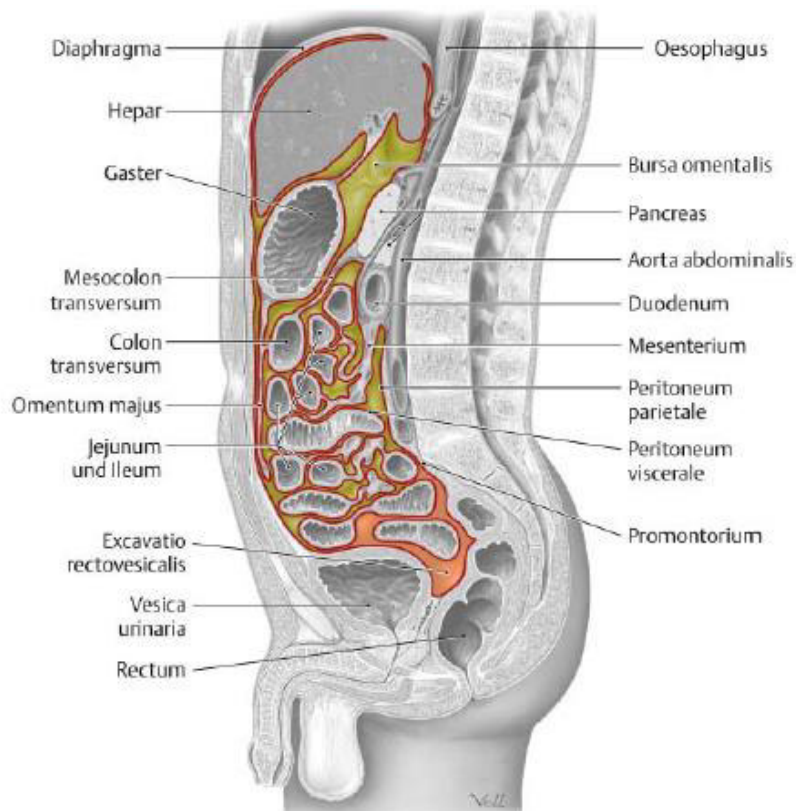


Abb. 01: Die Abdominalhöhle, aus ^[4]

Das Peritoneum hat eine Gesamtoberfläche von ca. 2m^2 , was in etwa der Körperoberfläche entspricht. Es besitzt ausgeprägte resorptive Eigenschaften, wobei die resorbierte Flüssigkeit mit der Lymphe über den Ductus thoracicus und von dort in den linken Venenwinkel drainiert wird. Unter physiologischen Bedingungen wirkt das Peritoneum dabei als semipermeable Membran, bei einer Entzündung (Peritonitis) ist diese Barrierefunktion jedoch weitestgehend aufgehoben, sodass Toxine aus dem Peritonealspalt leicht in die Blutbahn gelangen. Umgekehrt können unter diesen Umständen in kurzer Zeit auch große Mengen Flüssigkeit in den Peritonealspalt einströmen. Unter Normalbedingungen befinden sich hier lediglich eine Flüssigkeitsmenge von unter 100ml, die letztlich ein Ultrafiltrat des Blutplasmas darstellt und das Gleiten der Organe in der Bauchhöhle erleichtert. Diese Flüssigkeit enthält $<3\text{g/dl}$ Protein und rund 300 Zellen/ml, welche sich hauptsächlich aus Makrophagen und Lymphozyten (jeweils rund 45%) zusammensetzen. Unter entzündlichen Bedingungen kann sich die Zellzahl mehr als verzehnfachen.^[4, 5]

Flüssigkeitsströme im Peritonealspalt folgen typischerweise anatomisch vorgegebenen „Rinnen“. Die Richtung der Flüssigkeitsausbreitung hängt dabei von den gegebenen Kräften und Druckverhältnissen ab und ist lagerungsabhängig. Durch den schwerkraftbedingten Zug der Leber entsteht ein Unterdruck im Spalt zwischen Leber und Zwerchfell, sodass Flüssigkeitsansammlungen im Oberbauch hauptsächlich in Richtung dieses Spaltes nach kranial drainiert werden. Im Unterbauch wird die Flüssigkeitsverteilung vor allem von der Schwerkraft beeinflusst, sodass sich Flüssigkeitsansammlungen zuerst im kleinen Becken bilden.^[4, 5]

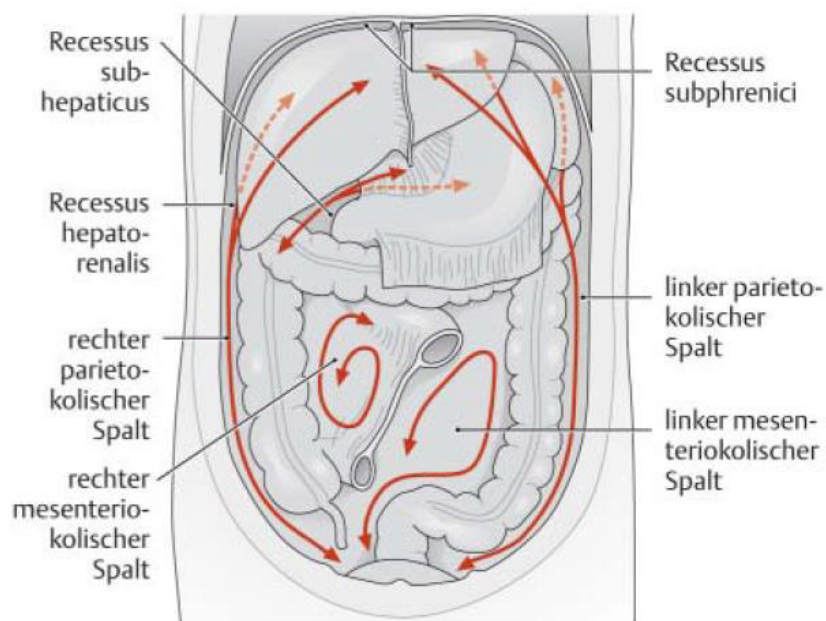


Abb. 02: Typische Flüssigkeitsströme im Peritonealraum, aus ^[4]

2.1.2 Definitionen und Einteilung

Unter einer intraabdominellen Infektion (IAI) versteht man eine durch pathogene Keime gleich welcher Art verursachte Infektion innerhalb des Abdomens. Dies umfasst infektiöse Peritonitiden, intraabdominelle Abszesse sowie Infektionen intraabdominell gelegener Organe.

Mit Peritonitis hingegen wird eine Entzündung des Peritoneums bezeichnet. Dies ist unabhängig von der Ursache der Entzündung und umfasst neben Infektionen auch primär sterile Ursachen wie chemische oder gallige Peritonitiden. Da die große Mehrzahl der Peritonitiden infektiöser Genese ist, werden die Begriffe Peritonitis und intraabdominelle Infektion im klinischen Alltagsgebrauch häufig synonym verwendet.

Anhand ihrer Ätiologie lassen sich verschiedene Peritonitisformen unterscheiden:

- **Primäre Peritonitis:** Die primäre Peritonitis ist definiert als diffuse Peritonitis infektiöser Genese bei Abwesenheit einer Perforation oder Ruptur innerhalb des Gastrointestinaltraktes. Typische Beispiele sind die spontane bakterielle Peritonitis (SBP) bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites oder Infektionen im Rahmen einer Peritonealdialyse bei Niereninsuffizienz-Patienten. Beide Krankheitsbilder sind primär Domänen der konservativen Therapie und benötigen in der Regel keine chirurgische Behandlung.
- **Sekundäre Peritonitis:** Von einer sekundären Peritonitis spricht man bei einer Peritonitis auf der Basis einer intraabdominellen Organläsion. Dies umfasst neben spontanen auch traumatische und iatrogene Hohlorganperforationen sowie postoperative Peritonitiden, z.B. bei Naht- oder Anastomoseninsuffizienzen. Weitere Möglichkeiten sind Nekrosen bei Mesenterialischämie oder Strangulation und penetrierende Organinfektionen. In allen Fällen ist eine chirurgische Therapie der Ursache obligat.
- **Tertiäre Peritonitis:** Entwickelt ein Patient auf Grund eines beeinträchtigten Immunstatus oder auf der Basis einer überwältigenden Infektion eine persistierende, nicht eindämbbare, diffuse Peritonitis, so spricht man von einer tertiären Peritonitis. Von sekundären Peritonitisformen unterscheiden sich diese Fälle unter anderem im Erregerspektrum. Typisch für tertiäre Peritonitiden ist das Fehlen klassischer Erreger wie *Escherichia coli* oder *Bacteroides fragilis*. Stattdessen dominieren in der Mikrobiologie wenig virulente Keime wie *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas*- oder *Candida*-Spezies. Eine tertiäre Peritonitis ist praktisch immer mit einem SIRS verge-

sellschaftet. Aufgrund des schlechten Immunstatus entwickeln viele dieser Patienten Organdysfunktionen bis hin zum Multiorganversagen. Die Prognose ist entsprechend schlecht.^[6, 7]

Eine weitere Sonderform der intraabdominellen Infektion stellt der intraabdominelle Abszess da. Dieser kann mit einer Peritonitis einhergehen, dies ist jedoch nicht zwingend. Abszesse können auch retro- oder subperitoneal lokalisiert sein. Eine weitere Lokalisationsmöglichkeit besteht innerhalb parenchymatöser Organe wie z.B. der Leber. Intraperitoneale Abszesse können entweder primär im Rahmen einer Abkapselung nach einer Hohlorganperforation entstehen oder als Residuen nach Abklingen einer diffusen Peritonitis, wenn es lokal nicht gelingt, die Erreger vollständig zu eliminieren. Organabszesse entstehen typischerweise postoperativ oder auf der Basis von hämatogen streuenden Infektionen.^[6, 7]

Im Folgenden wird der Fokus auf die sekundären Peritonitisformen gelegt.

2.1.3 Epidemiologie, Bedeutung und Prognose

Die Inzidenz von sekundären Peritonitiden ist nur schwer zu bestimmen. Ca. 7% aller Laparotomien werden auf Grund von diffuser Peritonitis durchgeführt. Auf Intensivstationen sind intraabdominelle Infektionen für ein Viertel der Fälle von Sepsis mit Organdysfunktionen verantwortlich. In einer großen Autopsiestudie wurde in 8% aller Fälle postmortal eine Peritonitis festgestellt.^[7-9] 60 bis 80% der diffusen, sekundären Peritonitiden gehen auf Hohlorganperforationen zurück. Der restliche Anteil verteilt sich unter anderem auf Darmnekrosen nach Mesenterialischämie oder Strangulation, peritoneale Streuung bei intraabdominellen Organinfektionen, bakterielle Translokation bei nicht-bakterieller Peritonitis, Superinfektion von primär sterilen Nekrosen, z.B. bei nekrotisierender Pankreatitis, und viele weitere.^[7]

Die Letalität von intraabdominellen Infektionen ist im letzten Jahrhundert stark gefallen. Lag sie zu Beginn des 20. Jahrhunderts noch bei rund 90%, fiel sie bis in die neunziger Jahre auf rund 20 %.^[10] Führt eine intraabdominelle Infektion jedoch zu einer schweren Sepsis, ist dies weiterhin mit einer hohen Letalität von bis zu 50 bis 60% verbunden. Besonders hoch ist hierbei die Letalität bei postoperativ erworbenen Peritonitiden, z.B. auf Basis einer Naht- oder Anastomoseninsuffizienz.^[8]

2.1.4 Grundlagen der Therapie

Grundlage der Therapie sekundärer Peritonitiden ist die chirurgische Behebung der auslösenden Ursache. Diese sollte so schnell wie möglich erfolgen. Abhängig von Art und Lokalisation der Ursache kann dies unterschiedliche Maßnahmen beinhalten. Wichtige Beispiele sind (Teil-)Resektion des betroffenen GI-Abschnitts (z.B. Appendix, Gallenblase, Dünn- und Dickdarm), Übernähung von Perforationen (z.B. perforierte Magen- oder Duodenal-Ulcera) und Drainage von Abszessen. Bei letzterem sind, soweit machbar, weniger invasive Verfahren, wie z.B. CT-gesteuerte Drainagen, zu bevorzugen. Falls möglich sollten die anatomischen Verhältnisse wiederhergestellt werden. In der Regel schließt sich an die chirurgische Therapie eine ausgiebige Lavage der gesamten Peritonealhöhle an. Obligat ist eine systemische Antibiotikatherapie, die insbesondere das gram-negative Erregerspektrum sowie Anaerobier abdecken sollte.^[11, 12]

2.2 Sepsis

2.2.1 Definition und Einteilung

Mit dem Oberbegriff Sepsis bezeichnet man einen Zustand der sekundär generalisierten Entzündungsreaktion, der von einer ursprünglich lokalisierten Infektion ausgeht. Hierbei existieren verschiedenen Schweregrade, die für Behandlung und Prognose von großer Bedeutung sind. Folgende Einteilung hat sich bewährt:

- **Systemic inflammatory response syndrom (SIRS):**

Der Begriff SIRS beschreibt eine generalisierte bzw. systemische Entzündungsreaktion des Organismus unabhängig von der Ursache der Entzündung. Als Auslöser eines SIRS kommen neben Infektionen noch eine Reihe weiterer Auslösemechanismen in Frage, u.a. Traumata, primär sterile Entzündungsprozesse wie akute Pankreatitis und einige Tumorerkrankungen. Ein SIRS liegt vor, wenn mindestens zwei der vier folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Körperkerntemperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz >90 Schläge/Minute
- Atemfrequenz >20 Züge/Minute oder $p_{\text{aCO}_2} \leq 33\text{mmHg}$ bzw. $\leq 4,3\text{kPa}$
- Leukozyten $>12\text{G/l}$ oder $<4\text{G/l}$ und/oder $>10\%$ unreife (stabkernige) Leukozyten^[2, 13]

- **Sepsis**

Von Sepsis spricht man bei Vorliegen eines SIRS auf der Basis einer Infektion. Die Infektion muss hierfür entweder über einen mikrobiologischen Nachweis pathogener Keime oder anhand von klinischen Kriterien gesichert sein.^[2, 13]

- **Schwere Sepsis**

Eine schwere Sepsis liegt vor, wenn zusätzlich zu den o.g. Kriterien der Sepsis Zeichen einer neu aufgetretenen, Sepsis-induzierten Organdysfunktion vorliegen. Beispiele hierfür ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind:

- Septische Enzephalopathie: gekennzeichnet z.B. durch Vigilanzminderung, Verwirrtheit oder Unruhe
- Akutes Nierenversagen: Urinproduktion $<0,5\text{ml/kgKG}$ für mindestens 2 Stunden trotz adäquater Volumensubstitution oder Kreatinin $\geq 2,0\text{mg/dl}$
- Lungenfunktionsstörung mit Horowitz-Quotient $<250\text{mmHg}$ ($<200\text{mmHg}$ bei Pneumonie) oder arterieller Hypoxämie mit $p_{aO_2} \leq 75\text{mmHg}$ bzw. $\leq 10\text{kPa}$
- Thrombozyten $<100\text{G/l}$ oder Abfall um $>30\%$ innerhalb von 24 Stunden
- Gerinnungsstörung mit einem INR (International normalized ratio) $>1,5$
- Leberfunktionsstörung mit einem Bilirubin-Wert von $>2\text{mg/dl}$
- Sepsis-induzierte Hypotension
- Laktaterhöhung oder metabolische Azidose mit Base Excess $\leq -5\text{mmol/l}$ ^[2, 13]

- **Septischer Schock**

Liegt im Rahmen einer Sepsis ein Schock vor, der nicht durch andere Ursachen erklärt werden kann, ist die Definition eines septischen Schocks erfüllt. Die Schockkriterien sind in diesem Zusammenhang definiert als systolischer Blutdruck $<90\text{mmHg}$ und/oder mittlerer arterieller Druck (MAP) $<65\text{mmHg}$ über mindestens eine Stunde trotz adäquater Volumensubstitution. Ist zum Erreichen der vorgenannten hämodynamischen Zielwerte der Einsatz von Vasopressoren nötig, liegt definitionsgemäß ebenfalls ein septischer Schock vor.^[2, 13]

2.2.2 Epidemiologie, Bedeutung und Prognose

Zur Epidemiologie und Prognose von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock gibt es zahlreiche Studien, die in ihren Ergebnissen zum Teil jedoch erheblich heterogen sind. Im Folgenden wird eine Auswahl präsentiert.

Studien aus Amerika ergaben für das Jahr 2000 eine Inzidenz von 240 Fällen von Sepsis pro 100.000 Einwohner und Jahr. Zwischen 1979 und 2000 stieg die Inzidenz um durchschnittlich 8,7% pro Jahr. Die mit schwerer Sepsis assoziierte 28-Tage-Letalität fiel im Zeitraum von 1991 bis 2009 von 46,9% auf 29,2%. Nichtsdestotrotz ist die Gesamtmortalität in Folge der steigenden Inzidenz ebenfalls gestiegen.^[14, 15] Die 5-Jahres-Letalität nach schwerer Sepsis liegt bei gut 80%.^[16] Von Patienten, die eine schwere Sepsis überlebt haben, sind nach ca. einem Jahr rund 60% in einem schlechteren physischen und/oder kognitiven Zustand als vor der Sepsis. Besonders schwer sind Patienten betroffen, die vorher keinerlei Einschränkungen hatten.^[16] Die volkswirtschaftlichen Kosten wurden mit durchschnittlich rund 22.000 Dollar pro Fall und jährlichen Gesamtkosten von 16,7 Milliarden Dollar für die USA beziffert.^[17]

In einer Studie mit Daten von 2003 aus repräsentativ ausgewählten, deutschen Intensivstationen lag die Gesamtprävalenz aller Sepsisformen auf diesen Stationen bei 23,4%, die kumulierte Prävalenz für schwere Sepsis und septischen Schock bei 11,0%. Hochgerechnet auf Deutschland entspräche dies einer Inzidenz von 110 Fällen von schwerer Sepsis und septischem Schock pro 100.000 Einwohner und Jahr. Die 90-Tage-Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis ohne Schock lag bei 47,3%, die von Patienten mit septischem Schock bei 62,4% (zusammen 55,2%). Häufigster Infektfokus in diesen Gruppen war mit rund 60% die Lunge, gefolgt von intraabdominellen Infektionen mit rund 25%.^[8]

2.2.3 Grundlagen der Pathophysiologie

Im Rahmen einer Sepsis kommt es in Folge der Invasion pathogener Keime zu einer komplexen Reaktion des Immunsystems. Hierbei wird eine hyperinflammatorische Komponente (SIRS) von einer antiinflammatorischen Komponente (Compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS) unterschieden. SIRS und CARS laufen prinzipiell zeitgleich ab, sind jedoch in unterschiedlichen Phasen der Sepsis verschieden stark ausgeprägt. Die initiale Phase der Sepsis ist im Wesentlichen durch einen Zustand der Hyperinflammation geprägt, wäh-

rend in der Spätphase der Sepsis die Immunsuppression die klinische Präsentation und Prognose des Patienten dominiert.^[18, 19]

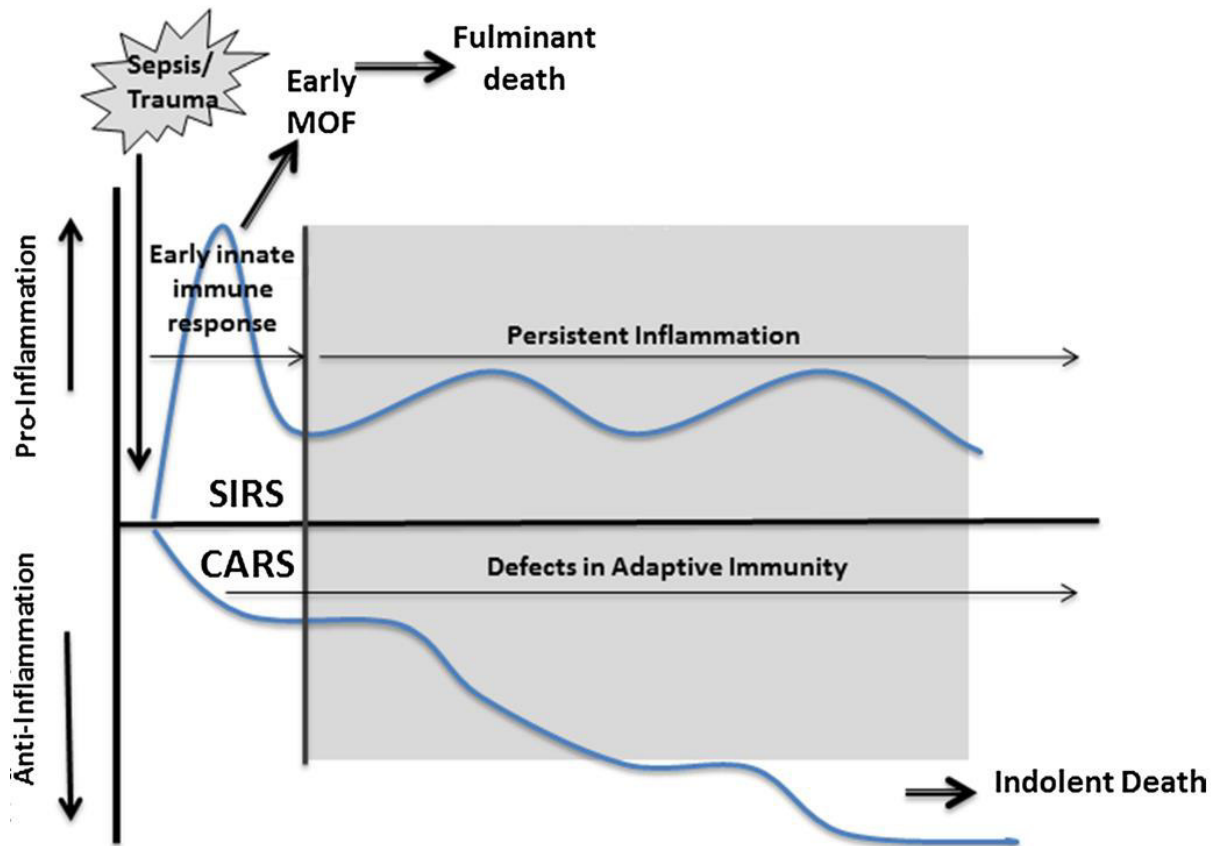


Abb. 03: SIRS und CARS im Zeitverlauf der Sepsis, aus ^[18]

SIRS = Systemic inflammatory response syndrome; CARS = Compensatory anti-inflammatory response syndrome; MOF = Multiple organ failure

In der Frühphase bekommen Zellen des angeborenen Immunsystems Kontakt zu Bestandteilen der Sepsis-auslösenden Erreger. Für jede Klasse von Erregern gibt es typische Muster von freigesetzten Markermolekülen, sogenannte pathogen-associated molecular pattern (PAMP). Als Beispiel sei hier Lipopolysaccharid (LPS; Endotoxin), ein integraler Bestandteil der Zellwand und wichtigstes PAMP gramnegativer Bakterien, angeführt. Diese PAMPs werden über hochkonservierte Rezeptoren, sogenannte Pattern Recognition Receptors (PRRs), die von Zellen des angeborenen Immunsystems exprimiert werden, detektiert und führen zur Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β und TNF- α . Der Rezeptor für Endotoxin besteht z.B. aus einem Komplex aus CD14 und TLR-4.^[20, 21]

Als Folge der Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine kommt es zur Akut-Phase-Reaktion, zur massiven Proliferation insbesondere myeloider Zellreihen im Knochenmark

und zur verstärkten Leukopedese in das infizierte Gewebe. Weitere systemische Wirkungen sind die Entstehung von Tachykardie und Fieber.

Gelingt es nicht, die eindringenden Erreger zu eliminieren, wandelt sich diese primär sinnvolle Reaktion zur Abwehr der Erreger mit der Zeit in einen für den Organismus bedrohlichen Circulus vitiosus. Durch die proinflammatorischen Zytokine kommt es auf Gefäßebene zur Vasodilatation, venösem Pooling, erhöhter Kapillarpermeabilität und intravasaler Gerinnungsaktivierung.^[22] Letztere kann im ungünstigsten Fall bis zum Vollbild der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) führen.^[23] Durch die erhöhte Kapillarpermeabilität kommt es zu einer Volumenverschiebung aus dem Intravasalraum in das extravasale Kompartiment. Zusammen mit der systemischen Vasodilatation und dem venösen Pooling führt dieser Volumenmangel zu Sepsis-induzierter Hypotension bis hin zum septischen Schock. Als Folge dessen kommt es zu einer Beeinträchtigung der Organperfusion und zu zellulärer Hypoxie, die unbehandelt zum Multiorganversagen und zum Tod führt.^[22] Die zelluläre Hypoxie und die fortgesetzte Freisetzung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (reactive oxygen species, ROS) durch monozytäre und granulozytäre Zellen führen zu Schäden auf zellulärer Ebene. Diese Zellschäden haben die Freisetzung von molekularen Alarmsignalen, sogenannten damage-associated molecular pattern (DAMP) Molekülen zur Folge.^[23] Diese DAMPs, die auch aktiv sezerniert werden können, werden ebenfalls von Zellen der angeborenen Immunität detektiert und triggern eine weitere Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, was zu einer weiteren Verstärkung der zunehmend schädlichen Entzündungsreaktion führt. Ein Beispiel für ein solches DAMP Molekül ist HMGB-1.^[23, 24]

In der Spätphase der Sepsis kommt es zu einer ausgeprägten Paralyse des Immunsystems, welche in dieser Phase gegenüber der hyperinflammatorischen Komponente überwiegt und den Patienten anfällig für Sekundärinfektionen macht. Klassische Beispiele für Sekundärinfektionen sind Respirator-assoziierte Pneumonien, nosokomiale Harnwegsinfekte und Katheder-Sepsis.

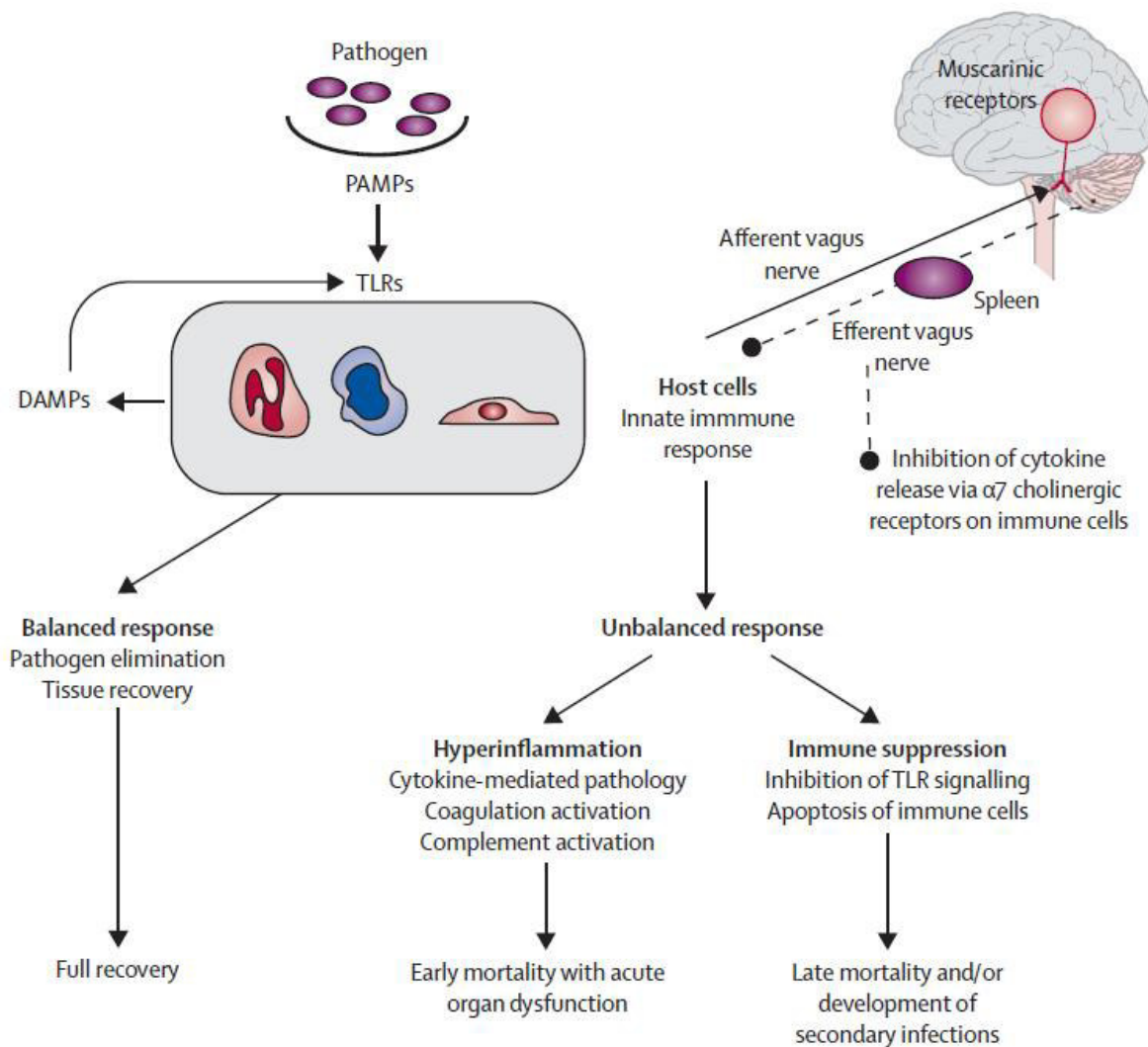


Abb. 04: Prozesse und Verläufe im Rahmen einer Sepsis, aus [20]

PAMP = pathogen-associated molecular pattern; DAMP = damage-associated molecular pattern; TLR = Toll-like receptor

Die Dysregulation des Immunsystems in dieser Phase ist komplex, aber einige Mechanismen sind bekannt. Im Bereich der angeborenen Immunität ist die Fähigkeit, Bakterien und andere Erreger abzutöten, geschwächt. Darüber hinaus kommt es zu einer Verminderung der MHC II- bzw. HLA-Expression auf monozytären Zellen, was mit verminderter Antigenpräsentation einhergeht und zu einer verringerten Synthese proinflammatorischer Zytokine führt. Zusätzlich kommt es zur Expansion unreifer, myeloider Zellen mit ausgeprägten immunsuppressiven Fertigkeiten, sogenannten myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). Diese unterdrücken vor allem die T-Zell-Antwort als Reaktion auf eine Infektion.^[18, 19, 25, 26]

Das adaptive Immunsystem ist in dieser Phase von ausgeprägter Anergie und Apoptose, insbesondere von T-Zellen, betroffen. So ist selbst bei Patienten mit Leukozytose die Anzahl der Lymphozyten nicht nur relativ, sondern auch absolut erniedrigt. Darüber hinaus kommt es zu

einem Shift weg von einer T_{H1}-geprägten Immunantwort, hin zu einer T_{H2}-dominierten Antwort mit vermehrter Produktion antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10 und TGF- β .^[18, 25] Diese Paralyse des Immunsystems kann auch noch Wochen anhalten, nachdem der Patient klinisch symptomfrei erscheint.^[18]

2.2.4 Grundzüge der Therapie

Die Therapie der Sepsis hat im Wesentlichen vier Säulen:

1. **Fokuskontrolle:** Besteht ein chirurgisch oder interventionell sanierbarer Sepsisfokus, so sollte dieser entsprechend versorgt werden. Klassische Beispiele sind die chirurgische Therapie bei abdomineller Hohlorganperforation oder CT-gesteuerte Drainage von Abszessen.^[2]
2. **Antimikrobielle Chemotherapie:** Jeder Patient mit einer Sepsis sollte eine antimikrobielle Chemotherapie erhalten. Idealerweise sollte vorher Material zur mikrobiologischen Untersuchung gewonnen werden, z.B. Blutkulturen. Dies darf jedoch die Antibiotikagabe nicht wesentlich verzögern, da die Letalität der Sepsis mit jeder Stunde, um die der Beginn der Antibiotikatherapie verzögert wird, steigt.^[27] Initial sollte mit einer empirischen Therapie begonnen werden, durch welche das gesamte Spektrum der am wahrscheinlichsten in Frage kommenden Erreger abdeckt wird.
In den aktuellen Surviving Sepsis Campaign Guidelines wird gefordert, innerhalb einer Stunde nach Beginn der Sepsis mit der antibiotischen Therapie zu beginnen. Hierfür sind neben großer klinischer Erfahrung auch schnelle, sensitive und spezifische Biomarker erforderlich, um die entsprechenden Patienten rechtzeitig und zuverlässig zu identifizieren.^[2]
3. **Supportive Therapie:** Dieser Punkt umfasst alle Möglichkeiten der modernen Intensivmedizin, insbesondere kreislaufunterstützende Maßnahmen und Organersatzverfahren.^[2]
4. **Adjuvante Therapie:** Weitere unterstützende Therapien, die die Prognose verbessern sollen. Aktuell gibt es in dieser Kategorie ausschließlich eine Empfehlung zur Glucocortikoids substitution, allerdings nur unter bestimmten Voraussetzungen.^[2]

2.3 Presepsin

Bei Presepsin handelt es sich um einen löslichen Subtypen von CD14 (Cluster of Differentiation 14).

2.3.1 CD14 und seine Rolle im angeborenen Immunsystem

CD14 existiert in membrangebundener (mCD14) und löslicher (sCD14) Form.

Bei der membrangebundenen Form handelt es sich um ein 54kDa großes, über einen GPI-Anker in der Zellmembran verankertes Molekül, das ursprünglich als Differenzierungsmarker beschrieben wurde (CD = Cluster of Differentiation). mCD14 bildet einen überwiegend auf myeloiden Zellen lokalisierten Rezeptorkomplex mit dem Toll-like Rezeptor 4 (TLR4) und Lymphocyte antigen 96 (MD-2). Zusammen detektieren sie an LBP (LPS-binding protein) gebundenes und in höheren Dosen auch freies Lipopolysaccharid (LPS, auch Endotoxin genannt), einen wichtigen Bestandteil der Zellwand gram-negativer Bakterien. Die Detektion von LPS führt über NF- κ B zur Synthese und Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 und TNF- α und zur Induktion von Phagozytose.^[28-32]

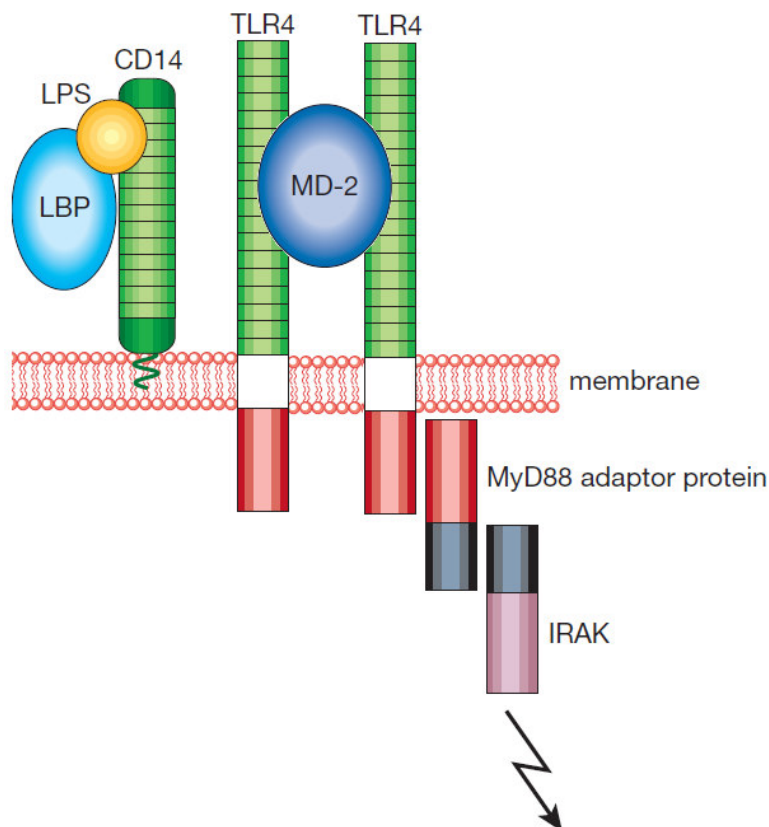


Abb. 05: LPS-Detektion über den TLR-4/CD14/MD-2-Komplex, aus ^[30]

LBP = LPS-binding protein; LPS = Lipopolysaccharid; CD14 = Cluster of Differentiation 14; TLR4 = Toll-like Rezeptor 4; MD-2 = Lymphocyte antigen 96; MyD88 = Myeloid differentiation primary response gene 88; IRAK = Interleukin receptor-associated kinase

Die lösliche Form von CD14 findet sich in niedrigen Konzentrationen im Blut gesunder Probanden. Es gibt verschiedene Subtypen, denen allen gemeinsam das Fehlen des GPI-Ankers ist. Im Rahmen von Sepsis, Trauma und Autoimmunerkrankungen finden sich erhöhte Plasmaspiegel von sCD14. Die genaue Funktion von sCD14 ist unbekannt. sCD14 bindet an LPS, aber auch an Bestandteile gram-positiver Bakterien. Zellen, denen mCD14 fehlt, wie z.B. Endothel- oder glatte Muskelzellen, können über sCD14-gebundenes LPS aktiviert werden. Myeloide Zellen können über sCD14 sowohl LPS-abhängig, als auch LPS-unabhängig aktiviert werden. Des Weiteren besitzt sCD14 in höheren Konzentrationen antagonistisches Potential in Bezug auf die Aktivierung myeloider Zellen, da es mit mCD14 um die LPS-Bindung konkurriert und so die TLR-4-Aktivierung kompetitiv hemmt.^[32, 33]

2.3.2 Biomarker Presepsin

2005 wurde ein neuer, bis dahin unbekannter Subtyp von löslichem CD14 (sCD14-ST) entdeckt. Dieser Subtyp wurde später mit „Presepsin“ benannt.^[34, 35]

Bei Presepsin handelt es sich um ein 13kDa großes Molekül, das damit erheblich kleiner als die bis dahin bekannte sCD14-Subtypen (49kDa bzw. 55kDa) ist. Molekulare Analysen haben gezeigt, dass Presepsin ein N-terminales Fragment von CD14 darstellt. Es entsteht durch Spaltung der größeren CD14-Subtypen u.a. durch Cathepsin D, Elastase und andere plasmatische Proteasen. Tierexperimentelle sowie in vitro-Studien legen nahe, dass Presepsin vor allem im Rahmen des Phagozytose-Prozesses freigesetzt wird. Die Hauptquelle von Presepsin beim Menschen scheinen Monozyten zu sein. Phagozytose-aktivierende Agenzien wie z.B. Bakterien oder Harnsäurekristalle führen zu einer Presepsin-Freisetzung. Lösliche Stoffe wie beispielsweise LPS spielen vermutlich eine untergeordnete Rolle bei der Bildung von Presepsin. Die Zugabe von Phagozytose-Inhibitoren hemmt diese Presepsin-Freisetzung ebenso wie die Zugabe von Protease-Inhibitoren. Die Funktion von Presepsin im Organismus ist noch weitestgehend unbekannt.^[36-38]

2.4 Monozytäre HLA-DR-Expression

2.4.1 Humanes Leukozyten-Antigen (HLA)

Der Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC, major histocompatibility complex), beim Menschen synonym Humanes Leukozyten-Antigen (HLA) genannt, ist eine Gruppe von Proteinen, die auf Zelloberflächen lokalisiert sind und der Antigenpräsentation dienen. Es werden zwei Gruppen von MHC-Molekülen unterschieden.

MHC-Klasse-I-Moleküle sind auf allen gesunden, kernhaltigen Körperzellen präsent. Ihre Funktion besteht darin, intrazellulär synthetisierte Proteinfragmente (Antigene) zu präsentieren und so für CD8⁺-, zytotoxische T-Zellen „sichtbar“ zu machen. Werden pathologische Antigene erkannt, z.B. weil die Zelle maligne entartet oder virusinfiziert ist, kann auf diese Weise die Zerstörung der Zelle initiiert werden.

MHC-Klasse-II-Moleküle sind unter physiologischen Bedingungen ausschließlich auf Zellen der myeloiden Zellreihe zu finden. Im Rahmen von Entzündungsreaktionen können sie jedoch auch auf lymphoiden und auf nicht-leukozytären Zellen, z.B. Epithel- oder Endothelzellen, exprimiert werden. Am stärksten ist die Expression auf professionellen Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) wie dendritischen Zellen und Monozyten bzw. Makrophagen. MHC-Klasse-II-Moleküle dienen hauptsächlich der Präsentation von Antigenen, die die APC von extrazellulär, z.B. durch Phagozytose, aufgenommen hat. Antigene, die an MHC-Klasse-II-Moleküle gebunden sind, werden von CD4⁺-T-Helfer-Zellen erkannt. Humane MHC-Klasse-II-Moleküle können weiter in verschiedene Untergruppen klassifiziert werden. HLA-DP, HLA-DQ und HLA-DR dienen der Präsentation von Peptidantigenen. HLA-DM und HLA-DO besitzen regulatorische Funktionen.^[39]

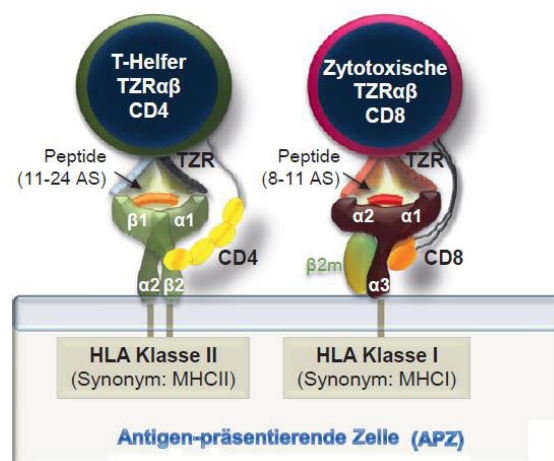


Abb. 06: HLA-Moleküle, modifiziert nach ^[39]

2.4.2 Monozytäre HLA-DR-Expression als Biomarker

Die monozytäre HLA-DR-Expression (mHLA-DR-Expression) gilt als Surrogatparameter für den Status der Immunfunktion. Als funktioneller Parameter spiegelt sie die Summe der Einflüsse aller pro- und antiinflammatorischen Faktoren wieder.^[40] Ursprünglich wurde sie als prognostischer Marker für die Trauma-induzierte Immundysfunktion bei Polytraumapatienten beschrieben, u.a. von Polk und Hershman et al.^[41-43] Schnell gab es auch Studien, die die Eignung der mHLA-DR-Expression als prognostischen Marker bei Patienten mit Sepsis untersuchten, besonders mit Blick auf die Sepsis-induzierte Immundysfunktion. So beobachteten z.B. Schinkel et al. bei Patienten mit chirurgischer Sepsis eine massive Erniedrigung der mHLA-DR-Expression bereits ab dem ersten Tag der Sepsis. Darüber hinaus fanden sie, dass sich die mHLA-DR-Expression bei überlebenden Patienten innerhalb von zwei Wochen zurück auf Normalwerte erholte, während sie bei versterbenden Patienten persistierend niedrig blieb oder im Verlauf weiter abfiel. Tschaikowski et al.^[44] und anderen konnten diese Ergebnisse bestätigen. 2011 zeigten Wu et al.^[45], dass mit Hilfe von Änderungen der mHLA-DR-Expression im Zeitverlauf letale Verläufe bei Patienten mit schwerer Sepsis mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 93,7% vorhergesagt werden können. Auch Landelle et al. konnten zeigen, dass Non-Survivors niedrigere mHLA-DR-Expressionen aufweisen und darüber hinaus eine stark erniedrigte mHLA-DR-Expression bei Patienten nach septischem Schock ein unabhängiger Risikofaktor für nosokomiale Infektionen ist.^[46] Dennoch ist die mHLA-DR-Expression als prognostischer Marker in der Literatur nicht unumstritten, wie z.B. 2003 von Spittler und Roth reviewed wurde.^[47] So konnten beispielsweise Trümmel et al. in einer Studie mit 413 kritisch kranken Patienten und einer Letalität von 32% in ihrer Kohorte zwar ebenfalls signifikant niedrigere mHLA-DR-Expressionen bei versterbenden Patienten nachweisen. Es gab aber keinen Cutoff-Wert, der eine zufriedenstellende Sensitivität und Spezifität aufgewiesen hätte. Darüber hinaus konnten sie keine signifikante Korrelation zwischen mHLA-DR-Expression und APACHE II- oder SAPS II-Score nachweisen.^[48]

2.5 Wichtige Biomarker für Infektion und Inflammation

2.5.1 Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin 6 ist ein 24kD schweres Glykoprotein und Zytokin. Es wird u.a. von Monozyten, Granulozyten, T-Zellen, Fibroblasten und Endothelzellen gebildet und erfüllt vielfältige Funktionen, die bei weitem noch nicht alle verstanden sind. Hierzu zählen u.a. T-Zell-Aktivierung,

Stimulation der Hämatopoese und Steuerung der Freisetzung und Synthese von Akute-Phase-Proteinen aus bzw. in Leberzellen.^[49] Seit Ende der 80er Jahre ist bekannt, dass Patienten mit Sepsis erhöhte IL-6-Konzentrationen aufweisen und dass hohe IL-6-Spiegel prognostisch ungünstig sind und mit der Schwere der Erkrankung korrelieren.^[50, 51] Diese Erkenntnisse konnten in den Folgejahren wiederholt bestätigt werden.^[52-54] Als besondere Qualität von IL-6 gegenüber anderen Parameter gilt dabei seine hohe Induktionsgeschwindigkeit, kritisiert wird dagegen die geringe Spezifität hoher IL-6-Konzentrationen für infektiöse Ursachen.^[49]

2.5.2 Procalcitonin (PCT)

Procalcitonin ist ein Vorläuferprotein des Hormons Calcitonin, das wiederum eine Rolle in der Regulation des Calciumstoffwechsels spielt. Über die physiologische Funktion von PCT ist wenig bekannt. Die Produktion von PCT erfolgt vermutlich in der Leber.^[55] Als möglicher Marker für Infektionen wurde es erstmals Anfang der 90er Jahre beschrieben.^[56] Eine positive Korrelation mit der Erkrankungsschwere ist beschrieben. Dabei gilt PCT als besonders spezifisch für die bakterielle Genese einer Erkrankung.^[55] Eine große Meta-Analyse von Wacker et al. aus dem Jahr 2013 mit insgesamt über 3200 Patienten berichtet von einer mittleren Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 79% für die Diagnose einer Sepsis.^[57] Eine große randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie von 2010 konnte zeigen, dass eine PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie zu einem reduzierten Einsatz von Antibiotika bei Intensivpatienten führt, ohne die Prognose zu verschlechtern.^[58] Eine andere Studie mit ähnlichem Ziel konnte dies jedoch nicht nachweisen.^[59] Der Wert von Procalcitonin-Bestimmungen bei kritisch kranken Patienten ist umstritten.^[60, 61]

2.5.3 Endotoxin Activity Assay (EAA)

Lipopolysaccharid (LPS), oder synonym auch Endotoxin genannt, ist ein Zellwandbestandteil gram-negativer Bakterien und spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der gram-negativen Sepsis. Bereits seit den frühen 70er Jahren wird die diagnostische und prognostische Bedeutung einer Endotoxämie im Rahmen gram-negativer Infektionen und Sepsis studiert.^[62-64] Seit den späten 90er Jahren ist das Endotoxin Activity Assay (EAA) verfügbar, das in der klinischen Forschung und Diagnostik der Endotoxämie das bis dahin verwendete Limulus-Amöbocyten-Lysat-Assay (LAL-Assay) weitestgehend verdrängt hat. Vorteile des EAA gegenüber dem LAL-Assay sind die kürzere Durchführungsdauer und eine geringere Störanfäll-

ligkeit in Blutproben.^[65] Seit seiner Entwicklung wurde das EAA für verschiedenste Fragestellungen im Zusammenhang mit Infektion, Sepsis und Trauma erprobt und hat sich dabei teilweise als nützliche Ergänzung zur herkömmlichen Diagnostik erwiesen.^[66] So konnten beispielsweise Ikeda und Kollegen in einer großen Studie mit Intensivpatienten eine signifikante Korrelation der Endotoxin-Aktivität mit der Erkrankungsschwere und der 28-Tage-Letalität nachweisen.^[67]

2.5.4 C-reaktives Protein (CRP)

C-reaktives Protein (CRP) ist ein um 1930 entdecktes Plasmaprotein und zählt zu den sogenannten Akute-Phase-Proteinen, die von der Leber als unspezifische Reaktion im Rahmen einer Entzündung gebildet und sezerniert werden. CRP ist dabei wenig geeignet zur Differenzierung zwischen einer bakteriellen, viralen oder sonstigen Genese einer Entzündung.^[68] Die CRP-Synthese beginnt nach 6 bis 8 Stunden und die maximalen CRP-Konzentrationen werden nach ca. 36 bis 50 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit von CRP beträgt 19 Stunden, der Abbau erfolgt in der Leber.^[69] Auf Grund seiner geringen Kosten und guten Reproduzierbarkeit hat CRP als Entzündungsmarker weite Verbreitung gefunden.^[3]

2.6 Klinische Scoring-Systeme

2.6.1 SOFA-Score

Der Sequential Organ Failure Assessment- (SOFA) Score ist ein Tool zur Quantifizierung des Ausmaßes von Organdysfunktionen bzw. -versagen bei kritisch kranken Patienten. Er wurde 1996 für Sepsis-Patienten entwickelt und hieß daher zunächst Sepsis-related Organ Failure Assessment (ebenfalls SOFA) Score.^[70] Da er jedoch nicht spezifisch für Sepsis-Patienten ist und sich z.B. auch für Trauma-Patienten eignet, erfolgte die Umbenennung.^[71-73] Der Score vergibt jeweils zwischen null und maximal vier Punkten für Funktionsstörungen in den folgenden Organsystemen:

- Kardiovaskuläres System
- Respiratorisches System
- Zentrales Nervensystem
- Renales System
- Hepatisches System

- Gerinnungssystem

Darüber hinaus wird der SOFA-Score neben der Beschreibung der Morbidität von einzelnen Patienten oder eines Patientenkollektivs auch als Prognosefaktor für Letalität verwendet.^[72, 73]

2.6.2 APACHE II-Score

Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II- (APACHE II) Score ist eine Weiterentwicklung des APACHE-Scores und wurde 1985 publiziert.^[74, 75] Auch der APACHE II-Score ist ein Tool zur Quantifizierung von Morbidität von Einzelpatienten und Patientenkollektiven. Darüber hinaus wird er zur Prognoseabschätzung und z.T. auch als Entscheidungsgrundlage für Therapieentscheidungen herangezogen.^[75, 76] Der APACHE II-Score vergibt dabei Punkte in drei Gruppen:

- Acute Physiology (insgesamt 12 klinische und laborchemische Parameter, max. 60 Punkte)
- Age Points (Patientenalter, max. 6 Punkte)
- Chronic Health (Punkte in Abhängigkeit von chronischen Erkrankungen und dem aktuellen Setting, max. 5 Punkte)

Insgesamt können also maximal 71 Punkte erreicht werden.^[75]

2.6.3 Charlson Comorbidity Index

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) ist ein Score, der die Komorbiditäten und chronischen Vorerkrankungen eines Patienten quantifiziert. Hierfür werden für ausgewählte Vorerkrankungen, u.a. für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen sowie COPD, zwischen ein und sechs Punkte vergeben und anschließend die Gesamtsumme errechnet.^[77] Ursprünglich entwickelt wurde der CCI, um Komorbiditäten für (insbesondere longitudinale) Studien klassifizier- und somit vergleichbar zu machen. So sollen Patientenkollektive auf ihre Vergleichbarkeit hin untersucht werden, um Confounder und strukturelle Gruppenunterschiede zu identifizieren.^[77, 78] Da der CCI sich jedoch sehr bewährt hat, gibt es auch Studien, die den Wert des CCI als prognostisches Tool im klinischen Bereich untersuchen.^[79]

Die genaue Erhebung der drei Scores (SOFA, APACHE II, CCI) ist im Methodenkapitel dargestellt (Kap. 3.5).

3 Material und Methoden

3.1 Studienablauf

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Klinikums der Universität München für unbedenklich erklärt (Studien-ID: 062-08). In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die sich auf Grund einer intraabdominellen Infektion bzw. eines akuten Abdomens einer dringlichen oder notfallmäßigen Operation unterziehen mussten und die alle Einschluss- sowie kein Ausschlusskriterium erfüllten. Einschlusskriterien waren Alter über 18 Jahren und Vorliegen einer gültigen Einwilligungserklärung. Ausschlusskriterien waren Alter unter 18 Jahren, Schwangerschaft, mangelnde Deutsch- oder Englischkenntnisse, die das Verständnis der Studienaufklärung behindert hätten, sowie Verweigerung oder Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten oder Angehörige. Von allen Patienten wurde nach ausführlicher Aufklärung über die Studie die schriftliche Einwilligung eingeholt. In zwei Fällen waren die Patienten selbst auf Grund der Schwere ihrer Erkrankung hierzu nicht in der Lage. Daher erfolgte in diesen Fällen die Einwilligung in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll und mit Genehmigung der Ethikkommission durch nahe Angehörige.

Eingeschlossen wurden Patienten, die sich in der chirurgischen Notfallambulanz bzw. Nothilfe vorstellten, Zuverlegungen aus externen Krankenhäusern sowie Patienten, die sich bereits in stationärer Behandlung befanden.

Nach erfolgter Einwilligung wurde den Patienten präoperativ sowie an den folgenden postoperativen Tagen jeweils zwischen sieben und neun Uhr morgens Blut zur Analyse abgenommen. In unserem Labor wurden Presepsin, Endotoxin und die monozytäre HLA-DR-Expression bestimmt. Alle weiteren Parameter (Leukozytenzahl, CRP, IL-6, PCT sowie Laborparameter, die zur Berechnung von APACHE II- und SOFA-Score benötigt werden) wurden durch das Zentrallabor der Abteilung für klinische Chemie bestimmt. Die Qualitätssicherung des Zentrallabors des Klinikum Großhadern wird durch regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen gewährleistet. Darüber hinaus wurden jeweils Proben von EDTA-Plasma, Citrat-Plasma sowie Serum asserviert und bei -80°C gelagert, um gegebenenfalls weitere Analysen durchführen zu können. Parallel zur Blutentnahme wurden klinische Daten wie Vitalparameter, GCS, Daten zu Organfunktion, -versagen und -ersatzverfahren sowie Ergebnisse von mikrobiologischen Untersuchungen, Blutgasanalysen, Bildgebung und Konsilen etc. dokumentiert.

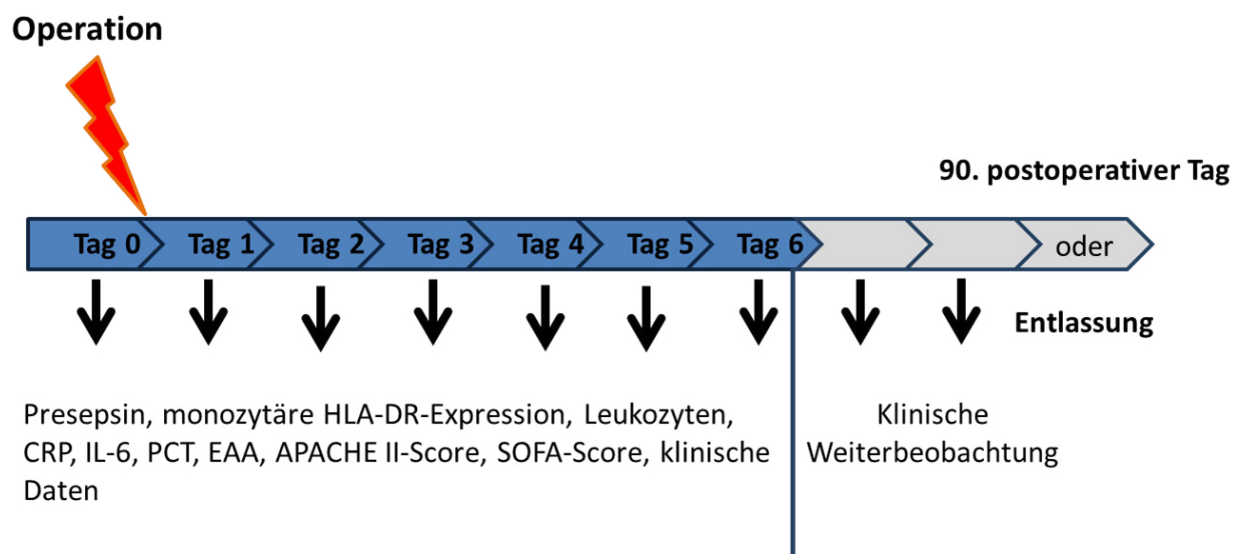


Abb. 07: Schematischer Ablauf der Studie

Angestrebt wurde eine Erhebung der Daten bis einschließlich des sechsten postoperativen Tages. Bei Patienten, die aufgrund ihres guten klinischen Zustandes bereits vor dem sechsten postoperativen Tag entlassen werden konnten, wurden die Daten bis einschließlich des Entlassungstages erhoben. Bei Patienten, die über den sechsten postoperativen Tag hinaus intensivmedizinische Betreuung benötigten, wurde im Einzelfall über eine Erweiterung des Beobachtungszeitraums auf bis zu 14 Tage entschieden. Patienten, die nach Hause oder in die Anschlussheilbehandlung entlassen wurden, wurden als überlebend gewertet und nicht weiter verfolgt. Für alle anderen Patienten wurde der weitere klinische Verlauf bis zum 90. postoperativen Tag verfolgt.^[1, 8]

Untersuchte Endpunkte waren 90-Tage-Letalität, Sepsisstadium bei Einschluss, Intensivpflichtigkeit und perioperative Organdysfunktion, Korrelation mit der Erkrankungsschwere (SOFA-Score), Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltsdauer sowie reinterventionspflichtigen Komplikationen bis zum 14. postoperativen Tag.

3.2 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von März 2014 bis einschließlich August 2014 wurden Patienten gemäß den o.g. Kriterien am Campus Großhadern des Klinikums der Universität München eingeschlossen. Insgesamt wurden letztlich die Daten von 31 Patienten statistisch ausgewertet. Die demographischen Faktoren dieser Patienten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tab. 1: Patientenkollektiv	
Männlich vs. weiblich	18 (58%) vs. 13 (42%)
Alter Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	56,3 \pm 21,1 (21 - 90) Jahre
Erkrankung community acquired vs. healthcare associated	18 (58%) vs. 13 (42%)
90-Tage-Letalität	5 (16,1%)
Postoperative Krankenhaus-Verweildauer Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	21,8 \pm 29,8 (2 - >150) Tage
Postoperative Intensiv-Verweildauer Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	9,3 \pm 18,7 (0 - 87) Tage
Charlson Comorbidity Index Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	3,1 \pm 3,6 (0 - 13) Punkte
SOFA-Score bei Einschluss Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	4,0 \pm 4,3 (0 - 17) Punkte
Aktive Tumorerkrankung	5 (16,1%)

Die zur Operation führenden Erkrankungen sind in Abbildung 08 zusammengefasst. Beim gleichzeitigen Vorliegen mehrerer Erkrankungen wurde die schwerwiegendste für die Darstellung herangezogen.

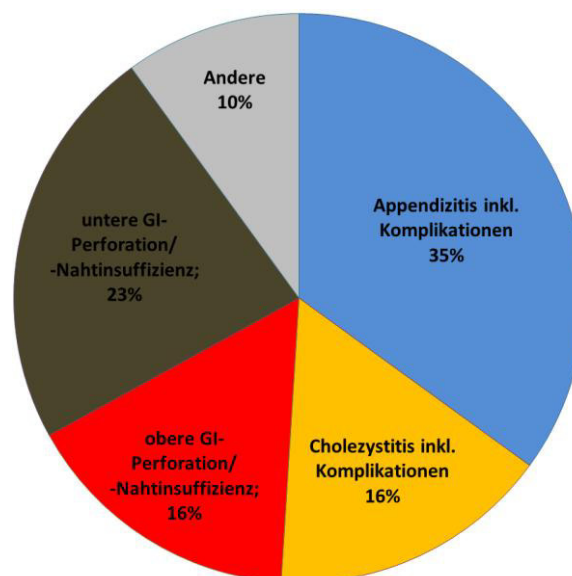


Abb. 08: Übersicht über die zum Studieneinschluss führenden Erkrankungen

Def.: Oberer Gastrointestinal (GI)-Abschnitt: bis einschließlich Duodenum; Unterer GI-Abschnitt: ab Jejunum

3.3 Geräte und Material

3.3.1 Blutentnahme

Tab. 2: Materialien Blutentnahme

S-Monovette® 9ml K3E	SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette® 7,5ml Z	SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette® 3ml 9NC	SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette® 2,7ml FE	SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
Safety-Multifly®-Kanüle	SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
Multi-Adapter	SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland

3.3.2 Plasmagewinnung und Blutverarbeitung

Tab. 3: Geräte und Materialien Plasmagewinnung und Blutverarbeitung

Tischzentrifuge, Hettich Rotanta/S	Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Deutschland
Tischzentrifuge, Hettich Rotanta 460R	Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Deutschland
Vortex Mixer VX100	Labnet International Inc., Edison (NJ), USA
CryoTubes™ Vials 1ml, Nunc A/S,	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, USA

3.3.3 Pipetten und Pipettenspitzen

Tab. 4: Pipetten und Pipettenspitzen

Eppendorf Research, 0,5µl-10µl	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Research, 10µl-100µl	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Research, 100µl-1000µl	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
epTIPS 0,5-20µl, 2-200µl, 50-1000 µl	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
TipONE 100µl, 1000µl Filter Tips	Starlab GmbH, Hamburg, Deutschland

3.3.4 PATHFAST™ Presepsin Assay

Tab. 5: Geräte und Materialien PATHFAST™ Presepsin Assay

PATHFAST™ Compact ImmunoAnalyzer	Mitsubishi Chemical Europe GmbH, Düsseldorf, Deutschland
PATHFAST™ Cartridges	Mitsubishi Chemical Europe GmbH, Düsseldorf, Deutschland
PATHFAST™ Tip	Mitsubishi, Kagaku Iatron, Inc., Tokyo, Japan

3.3.5 Endotoxin Activity Assay (EAA™)

Tab. 6: Geräte und Materialien Endotoxin Activity Assay (EAA™)

Incubating Mini Shaker	VWR International LLC, Radnor, PA, USA
Smartline EAA Luminometer	Berthold Detection Systems GmbH, Pforzheim, Deutschland
Endotoxin Activity Assay® Kit	Spectral Diagnostics Inc., Toronto, Kanada
EAA Reagent	Spectral Diagnostics Inc., Toronto, Kanada

3.3.6 Durchflusszytometrie

Tab. 7: Geräte und Materialien Durchflusszytometrie

BD Falcon™ 5ml, Round Bottom Tubes	BD Biosciences, Erembodegem, Belgien
Wasserbad Lauda MS	Lauda Dr. R. Wobser GmbH & Co. KG, Lauda-Königshofen, Deutschland
Coulter® Isoton® II Diluent	Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA
Coulter Clenz® Cleaning Agent	Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA
OptiLyse C, Lysing Solution	Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA
Dulbecco's Phosphate-buffered-saline (DPBS)	PAN™-Biotech GmbH, Aidenbach, Deutschland
Durchflusszytometer, COULTER® EPICS XL™ with ADC	Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA

Tab. 8: Antikörper-Konjugate

IgG1-PC5 (Mouse) (Klon: 679.1Mc7)	Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA
IgG2a-FITC (Mouse) (Klon: 7T4-1F5)	Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA
IgG2a-ECD (Mouse) (Klon: 7T4-1F5)	Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA
HLA-DR-PC5 (Anti-Human) (Klon: Immu357)	Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA
CD14-ECD (Anti-Human) (Klon: RMO52)	Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA
CD45-PC5 (Anti-Human) (Klon: Immu19.2)	Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA
CD14-FITC (Anti-Human) (Klon: RMO52)	Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA

3.4 Labor-Methoden

3.4.1 PATHFAST™ Presepsin Assay

Beim PATHFAST™ Presepsin Assay handelt es sich um ein vollautomatisiertes Chemilumineszenz Enzym Immunoassay (CLEIA).^[37, 80]

Das Testsystem besteht aus drei Komponenten. Dem PATHFAST™ Immunoassay Analyzer, einmal verwendbaren Reagenzkartuschen sowie speziellen Einwegpipettenspitzen (Mitsubishi, Japan).



Abb. 09: PATHFAST Presepsin Reagenzkartusche, aus [80]

Ein Testzyklus läuft wie folgt ab:

1. 100µl EDTA-Plasma werden in die Aufnahmemulde der Reagenzkartusche pipettiert.
2. Zunächst wird das Probenmaterial mit gegen Presepsin gerichteten Antikörpern inkubiert. Das Reagenz enthält einen monoklonalen anti-Presepsin-Maus-Antikörper, der an magnetische Partikel gebunden ist. Darüber hinaus enthält das Reagenz das Enzym Alkalische Phosphatase (ALP), das an F_{ab}-Fragmente von polyklonalen anti-Presepsin-Hasen-Antikörpern gekoppelt ist.
3. Im nächsten Schritt wird das Presepsin mittels der Antikörper-gebundenen Magnetpartikel magnetisch separiert und ungebundene Antikörper durch Waschen entfernt.
4. Es folgt die Zugabe des Chemilumineszenz-Reagenzes. Während der kurzen Inkubationszeit läuft abhängig vom Enzym Alkalische Phosphatase eine chemische Reaktion ab, die zu einer Lichtemission führt. Die Stärke der Lichtemission wird detektiert und als Maß für die Presepsinkonzentration der Probe verwendet. Die Presepsinkonzentration wird anschließend berechnet und in der Einheit pg/ml ausgegeben.

Für einen kompletten Testzyklus werden ca. 17 Minuten benötigt.^[37] Alle Anweisungen des Herstellers zu Anwendung und Lagerung der Testkits wurden befolgt. Qualitätskontrollen erfolgten in regelmäßigen Abständen.

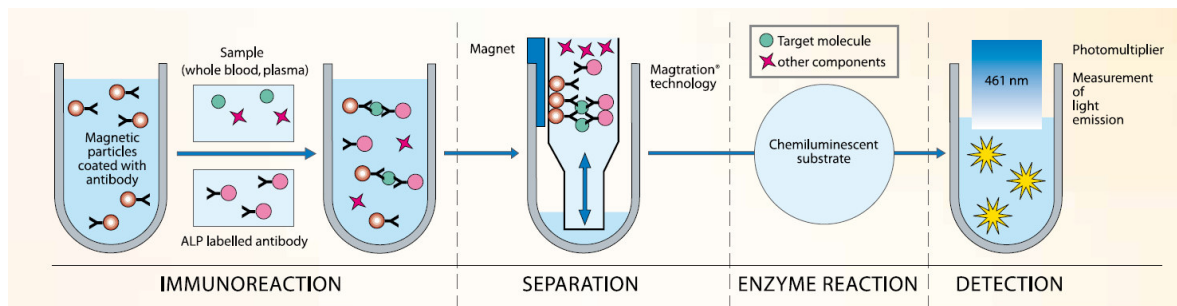


Abb. 10: Reaktionsschritte des PATHFAST™ Presepsin Assays, aus ^[80]

ALP = Alkalische Phosphatase

3.4.2 Endotoxin Activity Assay (EAA™)

Beim Endotoxin Activity Assay (EAA™) handelt es sich um ein Chemilumineszenz-Assay zur Messung der LPS-Konzentration in Vollblut auf Basis der Funktion von neutrophilen Granulozyten. Spezifisch gegen LPS gerichtete, Komplement-opsonierte IgM-Antikörper binden an die im Blut vorhandenen LPS-Moleküle. Haben sie LPS gebunden, aktivieren sie über Komplement-Rezeptoren mit Zymosan geprimte, neutrophile Granulozyten. Als Reaktion

kommt es zum Respiratory Burst und der Freisetzung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (reactive oxygen species, ROS). Diese ROS reagieren mit Lumiphor, was zu einer Licht-Emission führt, welche photometrisch gemessen wird.^[65, 66]

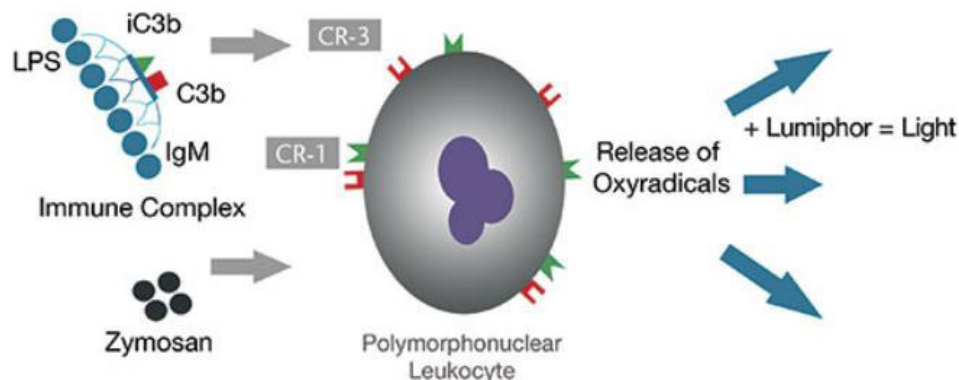


Abb. 11: Funktionsprinzip des EAA™, modifiziert nach ^[66]

LPS = Lipopolysaccharid; C3b = Complement-Faktor 3b; iC3b = inaktivierter Complement-Faktor 3b; IgM = Immunglobulin M; CR-1 = Complement-Rezeptor 1; CR-3 = Complement-Rezeptor 3

Um Messfehler bedingt durch Anzahl und Funktion der im Patientenblut vorhandenen Neutrophilen zu vermeiden, dient jeder Patient als seine eigene Kontrolle. Dies läuft wie folgt ab:

1. 500µl EDTA-antikoagulierte Patientenblut werden für 10 Minuten bei 37°C in einem Incubating Mini Shaker inkubiert. Weitere 500µl werden zusammen mit einer definierten Menge WHO-Standard-LPS inkubiert und dienen später als hohe Kontrolle.
2. In drei Röhrchen werden jeweils 1000µl EAA-Reagenz vorgelegt.
3. Nun wird das Blut auf die drei Röhrchen verteilt. In jedes Röhrchen werden 40µl Blut pipettiert.
 - a. In Röhrchen 1 wird Blut ohne LPS-Zusatz pipettiert. Es dient als Negativkontrolle und enthält keinen anti-LPS-Antikörper.
 - b. In Röhrchen 2 wird ebenfalls Blut ohne LPS-Zusatz pipettiert. In ihm ist der anti-LPS-Antikörper vorhanden. In ihm wird die eigentliche Endotoxin-Konzentration des Patientenblutes bestimmt.
 - c. Röhrchen 3 wird mit dem LPS-angereicherten Blut befüllt und enthält ebenfalls den anti-LPS-Antikörper. Es dient als hohe Kontrolle.
4. Nach Vortexen werden die Röhrchen für weitere 15 Minuten bei 37°C im Shaker inkubiert. Nach Ablauf der 15 Minuten werden die Röhrchen in rascher Folge im Photometer gemessen. Hier wird die jeweilige Lichtemission (LE) gemessen. Die Endoto-

xin-Aktivität (EA) als Maß für die im Patientenblut enthaltene Endotoxin-Konzentration wird anschließend wie folgt berechnet:

$$EA [RLU] = \frac{LE \text{ Röhrchen } 2 - LE \text{ Röhrchen } 1}{LE \text{ Röhrchen } 3 - LE \text{ Röhrchen } 1}$$

Die Einheit der Endotoxin-Aktivität ist „relative Lichteinheiten“ (RLU, relative light units).

Um eine exogene Kontamination der Proben mit Endotoxin zu vermeiden, erfolgten alle Pipettierschritte mit speziellen, pyrogenfreien Pipettenspitzen. Um die Test-Validität zu erhöhen, wurden stets Doppelbestimmungen durchgeführt. Bei einem Variationskoeffizient (CV) von $\leq 15\%$ wird das Testergebnis als valide betrachtet.^[65, 66] Andernfalls wurde die Messung wiederholt. Alle Anweisungen des Herstellers zu Anwendung und Lagerung der Testkits wurden befolgt. Qualitätskontrollen erfolgten in regelmäßigen Abständen.

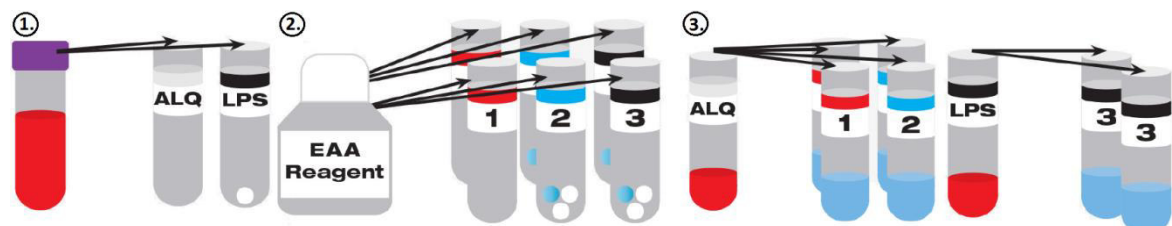


Abb. 12: Ablauf EAA, modifiziert nach ^[81]

ALQ = Aliquot Tube; LPS = Lipopolysaccharid Tube; EAA Reagent = Endotoxin Activity Assay Reagent

3.4.3 Durchflusszytometrie

Durchflusszytometrie ist ein Verfahren, mit dem die Eigenschaften von einzelnen Zellen innerhalb einer Zellsuspension analysiert werden können. Die Zellen der Suspension fließen einzeln durch eine dünne Kapillare und werden hier von einem Laser angestrahlt. Für jede Einzelzelle werden hierbei ihre Eigenschaften in Hinblick auf Vorwärtsstreuung (forward scatter, FSC), Seitwärtsstreuung (side scatter, SSC) und ihr Fluoreszenz-Färbeverhalten ermittelt. FSC ist abhängig von der durch die Zelle verursachten Beugung des Laserlichtes und damit vom Volumen der Zelle. Hingegen bezeichnet SSC das Laserlicht, das in einem Winkel von 90° gestreut wird. Es ist ein Maß für die von der Zelle verursachte Lichtbrechung und damit für die Granularität der Zelle. Der SSC einer Zelle gibt z.B. Aufschluss über den Gehalt der Zelle an Vesikeln oder die Beschaffenheit ihres Zellkerns. Das Fluoreszenz-

Färbeverhalten ist abhängig von beigefügten, Antikörper-gebundenen Fluorochromen. Mittels der Antikörper lassen sich sowohl extra- als auch intrazellulär gelegene Zellbestandteile spezifisch mit Fluorochromen anfärben. Haben Fluorochrome mittels ihres Antikörpers an ihre Zielstruktur auf oder in der Zelle gebunden, werden sie durch das Licht des Lasers angeregt und emittieren daraufhin Licht mit einem vom Farbstoff abhängigen Wellenlängenspektrum. Das Ausmaß der Lichtemission des jeweiligen Spektrums wird von verschiedenen Detektoren gemessen und dient als Maß für die Stärke der Expression der Zielstruktur auf oder in der Zelle. Durch die Verwendung verschiedener Fluorochrome können mehrere Strukturen pro Zelle gleichzeitig gemessen werden.

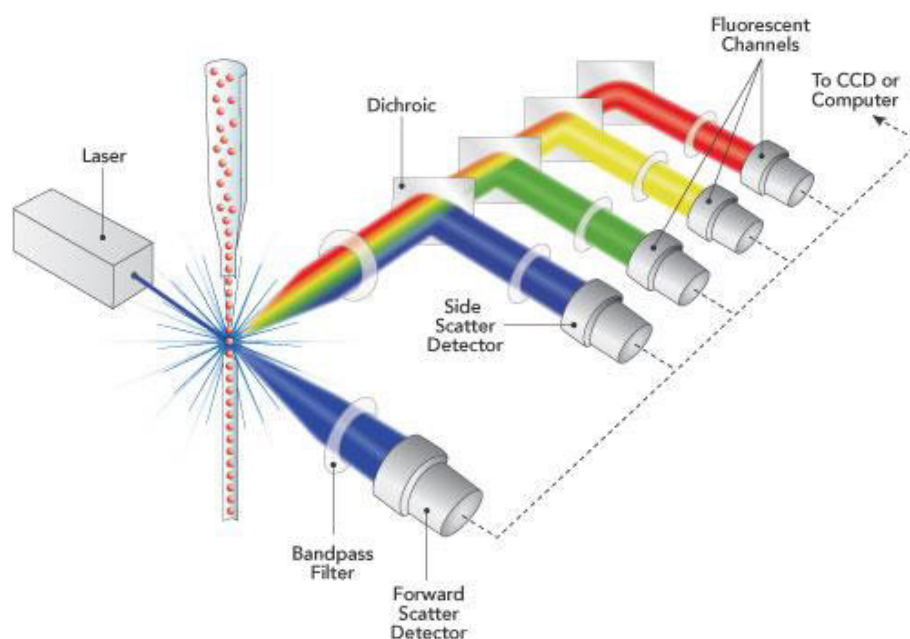


Abb. 13: Prinzip der Durchflusszytometrie, aus ^[82]

Zur Messung der monozytären HLA-DR-Expression verwendeten wir folgendes Panel:

1. 25µl EDTA-antikoaguliertes Vollblut wurde mit den jeweiligen Antikörpern versetzt:
 - a. Röhrchen 1 diente als Isotypen-Kontrolle zum Ausschluss unspezifischer Bindungen und wurde mit jeweils 2,5µl von unspezifischen IgG1-PC5 (Mouse), IgG2a-FITC (Mouse) und IgG2a-ECD (Mouse) Antikörpern versetzt.
 - b. Röhrchen 2 diente der Messung der monozytären HLA-DR-Expression und wurde mit 2,5µl CD14-FITC und 15µl HLA-DR-PC5 Antikörpern versetzt.
2. Nach Vortexen wurden die Röhrchen für 20 Minuten bei 4°C in Dunkelheit inkubiert.

3. Anschließend wurden die Erythrozyten durch Zugabe von 250µl OptiLyse C Lysing Solution und anschließendes Inkubieren lysiert. Die Inkubation erfolgte im Wasserbad bei 37°C und Dunkelheit und dauerte wiederum 20 Minuten.
4. Nach Ablauf der 20 Minuten wurden die Probenröhrchen dem Wasserbad entnommen und lagerten zur Equilibration weitere 20 Minuten lichtgeschützt bei Raumtemperatur.
5. Direkt vor Beginn der Messungen wurden 250µl DPBS zugegeben. Im Anschluss erfolgte nach erneutem Vortexen die Messung der Proben im Durchflusszytometer.
6. Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgt mittels der Software WinMDI 2.9. Hierbei wurde im Wesentlichen ein Gate auf die Population CD14⁺-Zellen (Monozyten) gelegt und diese im Anschluss auf ihre HLA-DR-Expression hin analysiert (siehe Abb. 14).

Alle Anweisungen des Herstellers zu Anwendung und Lagerung der Testsubstanzen wurden befolgt. Qualitätskontrollen erfolgten in regelmäßigen Abständen.

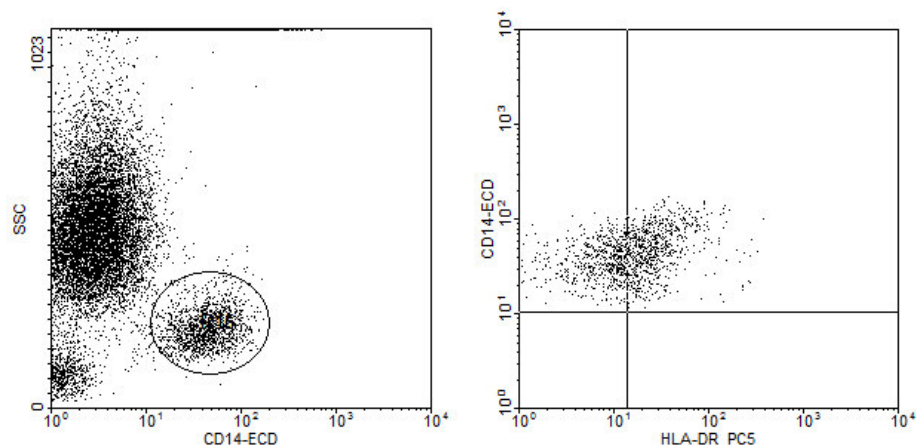


Abb. 14: Beispiel für die Auswertung der FACS-Messungen mittels WinMDI (PER135.0)

3.5 Scores

3.5.1 SOFA-Score

Respiratorisches System

PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	SOFA Score
<400	1
<300	2
<200 und maschinell beatmet	3
<100 und maschinell beatmet	4

Neurologisches System

Glasgow Coma Scale (GCS)	SOFA Score
13-14	1
10-12	2
6-9	3
<6	4

Kardiovaskuläres System

MAP ¹ oder Katecholamin-pflichtigkeit ²	SOFA Score
MAP <70 mmHg	1
Dopamin ≤5 od. Dobutamin (jede Dosis)	2
Dopamin >5 od. Adrenalin/Noradrenalin ≤0,1	3
Dopamin >15 od. Adrenalin/Noradrenalin >0,1	4

¹MAP=Mean Arterial Pressure = Arterieller Mitteldruck

²Katecholamindosis µg/kg*min

Hepatisches System

Bilirubin [mg/dl]	SOFA Score
1,2 – 1,9	1
2,0 – 5,9	2
6,0 – 11,9	3
>12,0	4

Koagulation

Thrombozyten [G/l]	SOFA Score
<150	1
<100	2
<50	3
<20	4

Renales System

Kreatinin [mg/dl] oder Urinproduktion	SOFA Score
1,2 – 1,9	1
2,0 – 3,4	2
3,5 – 4,9 od. <500 ml/24h	3
>5 od. <200 ml/24h	4

Der SOFA-Score ergibt sich aus der Addition der Punktzahlen der einzelnen Organsysteme.^[70]

3.5.2 APACHE II-Score

Acute Physiology Score

Erhobene Werte	Punkte	Abweichung nach oben				0	Abweichung nach unten			
		+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
Temperatur Rektal [°C]	≥ 41	39 - 40,9			38,5 - 38,9	36 - 38,4	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	≤ 29,9
Arterieller Mitteldruck [mmHg]	≥ 160	130 - 159	110 - 129			70 - 109		50 - 69		≤ 49
Herzfrequenz [1/min]	≥ 180	140 - 179	110 - 139			70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤ 39
Atemfrequenz ¹ [1/min]	≥ 50	35 - 49			25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5
Oxygenierung ²	≥ 500	350 - 499	200 - 349			< 200 / > 70	61 - 70		55 - 60	< 55
pH	≥ 7,7	7,6 - 7,69			7,5 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,25	< 7,15
Na ⁺ [mmol/l]	≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154		130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110
K ⁺ [mmol/l]	≥ 7	6,6 - 6,9	6,0 - 6,5	5,5 - 5,9		3,5 - 5,4	3,0 - 3,4	2,5 - 2,9		≤ 2,5
Kreatinin ³ [mg/dl]	≥ 3,5	2,0 - 3,4	1,5 - 1,9			0,6 - 1,4		< 0,6		
Hämatokrit [%]	≥ 60		50 - 59,9	46 - 49,9		30 - 45,9		20 - 29,9		< 20
Leukozyten [G/l]	≥ 40		20 - 39,9	15 - 19,9		3 - 14,9		1 - 2,9		< 1
GCS	Punkte = 15 - aktueller GCS									

Age Points

Alter [Jahre]	≤ 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	≥ 75
Punkte	0	2	3	5	6

Chronic Health Score

Operativer Status	Gesundheitsstatus	Punkte
Nicht operiert	In der Vorgeschichte Organinsuffizienz oder Immunschwäche ⁴	+5
	Immunkompetent und ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0
Post-OP nach Notfall-OP	In der Vorgeschichte Organinsuffizienz oder Immunschwäche ⁴	+5
	Immunkompetent und ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0
Post-OP nach Wahl-eingriff	In der Vorgeschichte Organinsuffizienz oder Immunschwäche ⁴	+2
	Immunkompetent und ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	+0

Material und Methoden

¹ Beatmung oder Spontanatmung

² Wenn $\text{FiO}_2 \geq 0,5$ dann AaDO_2 ($\text{AaDO}_2 = \text{pAO}_2 - \text{pAO}_2$) , wenn $\text{FiO}_2 < 0,5$ dann PaO_2

³ bei ANV Punkte verdoppeln

⁴ Leber: durch Biopsie gesicherte Zirrhose **und** portale Hypertonie *oder* obere GI-Blutung ausgehend von portaler Hypertonie *oder* vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma

Kardiovaskulär: NYHA IV

Atmung: Chronische obstruktive/restriktive/gefäßbedingte Erkrankung, mit schwerer Einschränkung bei leichten Aufgaben *oder* chronischer Hypoxie/Hyperkapnie/sekundärer Polyzytämie/schwerer pulmonaler Hypertonie (>40 mmHg) *oder* Abhängigkeit von Beatmung

Niere: chronische Dialyse

Immunschwäche: infolge Therapie/Erkrankung, die mit Immunschwäche einhergeht

Der APACHE II-Score berechnet sich aus der Summe von Acute Physiology Score, Age Points und Chronic Health Score.^[75]

3.5.3 Charlson Comorbidity Index

Komorbidität in der Anamnese		Punkte
Myokardinfarkt		1
Herzinsuffizienz		1
Periphere vaskuläre Erkrankung		1
Zerebrovaskuläre Erkrankung		1
Hemiplegie		2
Demenz		1
Chronische Lungenerkrankung		1
Rheumatische Erkrankung		1
Ulcus-Erkrankung		1
Lebererkrankung	leicht (Zirrhose ohne PHT oder chron. Hepatitis)	1
	mittelschwer/schwer (Zirrhose mit PHT)	3
Diabetes mellitus	ohne Endorganschaden	1
	mit Endorganschaden	2
Nierenerkrankung	leicht (Krea 2-3mg/dl)	1
	mittelschwer/schwer (Krea >3 mg/dl oder Dialyse oder Transplantation)	2
Maligner solider Tumor	ohne Metastasen	2
	mit Metastasen	6
Leukämie		2
Lymphom		2
AIDS		6

Der CCI errechnet sich aus der Summe den Punktzahlen aller vorhandenen Komorbiditäten.^[77]

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS Statistics, Version 22.

Da für keine der ausgewerteten Variablen die Annahme einer Normalverteilung gerechtfertigt war, wurden ausschließlich nicht-parametrische Testverfahren angewandt. Zum Vergleich zweier unverbundener Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Ein zweiseitiges $p < 0,05$ wird als statistisch signifikant bezeichnet. Zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde zunächst global mittels des Kruksman-Wallis-Test untersucht, ob überhaupt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen existieren. Zeigte der Kruksman-Wallis-Test signifikante Unterschiede, wurden im Anschluss paarweise Man-Whitney-U-Tests durchgeführt, um zu testen, zwischen welchen der einzelnen Gruppen genau die statistisch signifikanten Unterschiede bestanden. Auch hier wurde jeweils ein zweiseitiges $p < 0,05$ als signifikant akzeptiert.

Korrelationen zwischen Variablen werden als Spearman-Korrelationskoeffizient (Spearman's Rho) mit zweiseitig getesteter Signifikanz angegeben.

Um die Diskriminationsfähigkeit der einzelnen Parameter in Bezug auf die Endpunkte zu quantifizieren, wurden Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysen erstellt. Zum Vergleich der Parameter wurden die Fläche unter der Kurve (Area under curve, AUC) aus den ROC-Analysen verglichen. Zur besseren Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit erfolgt die Darstellung der mHLA-DR-Expression invers, da sie sonst auf Grund ihres im Vergleich zu den anderen Parametern inversen Verhaltens regelhaft AUCs $< 0,5$ aufweisen würde.

Die grafische Darstellung erfolgt, falls nicht anders angegeben, als Mittelwert \pm Standardabweichung. IL-6 und PCT werden in der Regel in logarithmierter Form dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Präoperative Verteilung

Im Folgenden wird die präoperative Verteilung der Biomarker Presepsin, mHLA-DR-Expression, IL-6, PCT, EA und CRP dargestellt. Alle genannten Biomarker zeigten keine Normalverteilung. Präoperativ waren Presepsin, IL-6, PCT und CRP über die Norm erhöht bzw. die mHLA-DR-Expression erniedrigt. Die Endotoxin-Aktivität war präoperativ im Schnitt nicht über den Normwert hinaus erhöht (Tab. 9).

Für die o.g. Marker mit Ausnahme von Presepsin finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Presepsin zeigt bei männlichen Patienten knapp signifikant höhere Werte. Dies lässt sich eventuell dadurch erklären, dass männliche Patienten insgesamt kränker waren, was sich u.a. an einer höheren Letalität (4/18 vs. 1/13) und einem Trend zu höheren SOFA-Scores zeigt, auch wenn dieser knapp die statistische Signifikanz verfehlt (siehe Abb. 15). Alle o.g. Parameter zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die unter einer aktiven Tumorerkrankung litten, und solchen, die dies nicht taten.

Tab. 9: Präoperative Verteilung der Biomarker

	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum	Normwert
Presepsin [pg/ml]	843	703	614	56	1988	<363
monozytäre HLA-DR-Expression [%]	23,7	19,8	14,3	1,6	59,1	≥60
Interleukin 6 [pg/ml]	1883	166	5686	3	31561	<7,5
Procalcitonin [ng/ml]	3,3	0,5	8,5	0,0	43,6	<0,1
EA [RLU]	0,35	0,33	0,16	0,11	0,79	<0,40
CRP [mg/dl]	14,5	12,2	11,6	0,1	37,3	<0,5

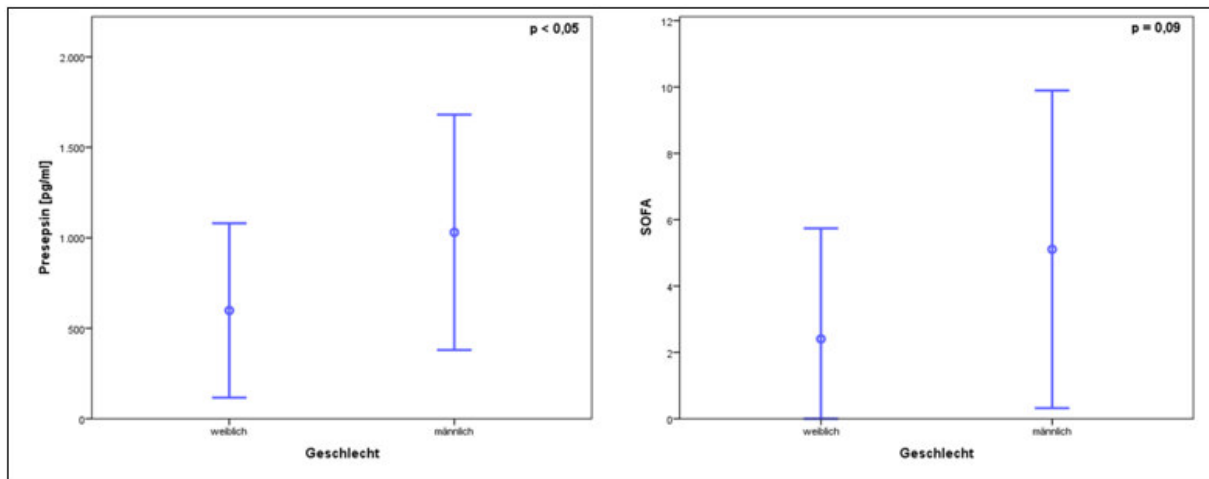


Abb. 15: Geschlechterverteilung von Presepsin und SOFA-Score an Tag 0

Die präoperativen Konzentrationen von Presepsin, mHLA-DR-Expression, IL-6 und PCT zeigen eine signifikante Korrelation mit dem Patientenalter. Während Presepsin-, IL-6- und PCT-Konzentration mit steigendem Patientenalter zunehmen, nimmt die mHLA-DR-Expression mit steigendem Patientenalter ab. Diese Abhängigkeit vom Patientenalter erklärt sich über eine mit dem Alter zunehmende Schwere der Erkrankung, messbar z.B. durch APACHE II- (Spearman's Rho = 0,683; $p < 0,01$) und SOFA-Score (Spearman's Rho = 0,514; $p < 0,01$). EA und CRP zeigen keine signifikante Abhängigkeit vom Patientenalter.

4.2 Perioperativer Zeitverlauf

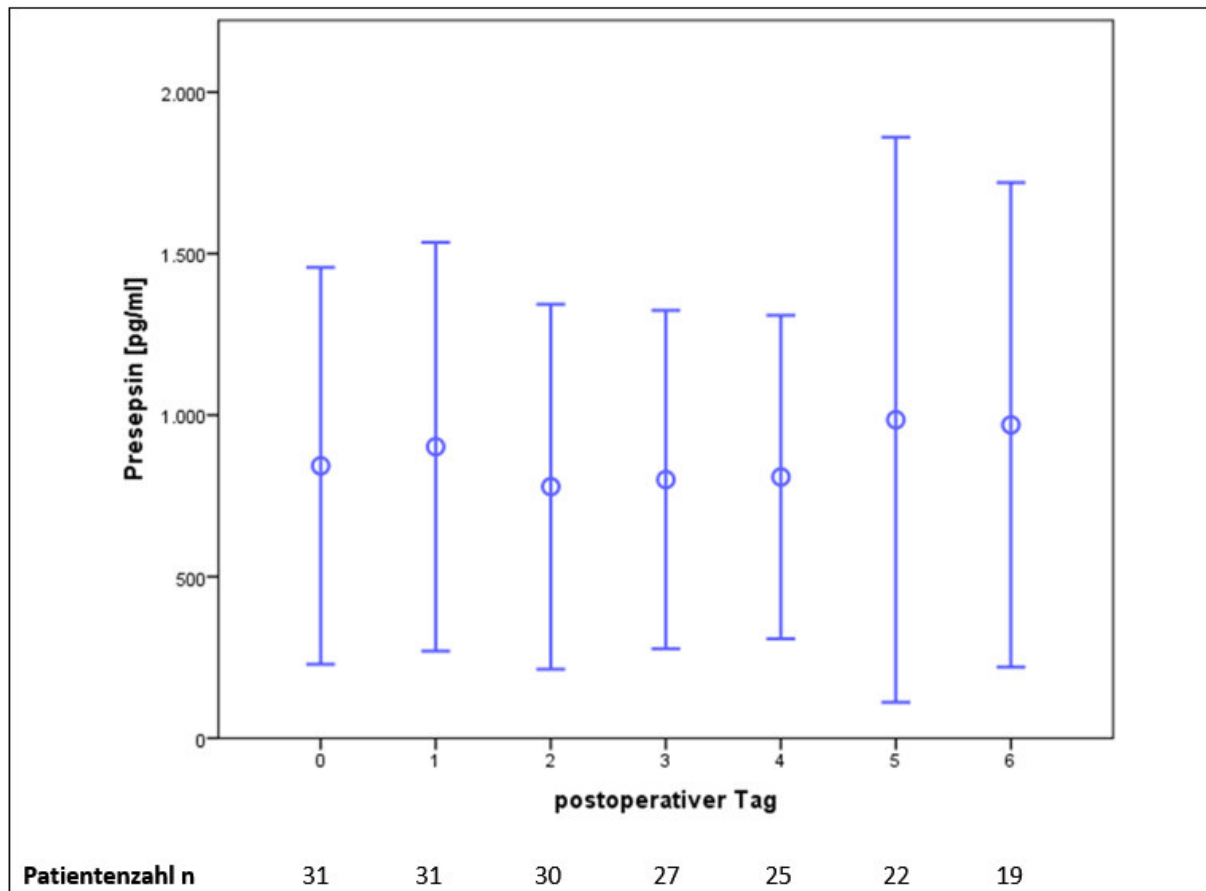


Abb. 16: Presepsin im perioperativen Zeitverlauf
Mittelwert \pm SD

Presepsin zeigt keinen eindeutig erkennbaren Zeittrend im perioperativen Zeitverlauf. Der höchste Mittelwert liegt bei 986pg/ml am 5. postoperativen Tag, der niedrigste mit 778pg/ml an Tag 2. Der höchste gemessene Einzelwert lag mit 4217pg/ml an Tag 5. Der niedrigste Einzelwert war 56pg/ml und wurde präoperativ gemessen.

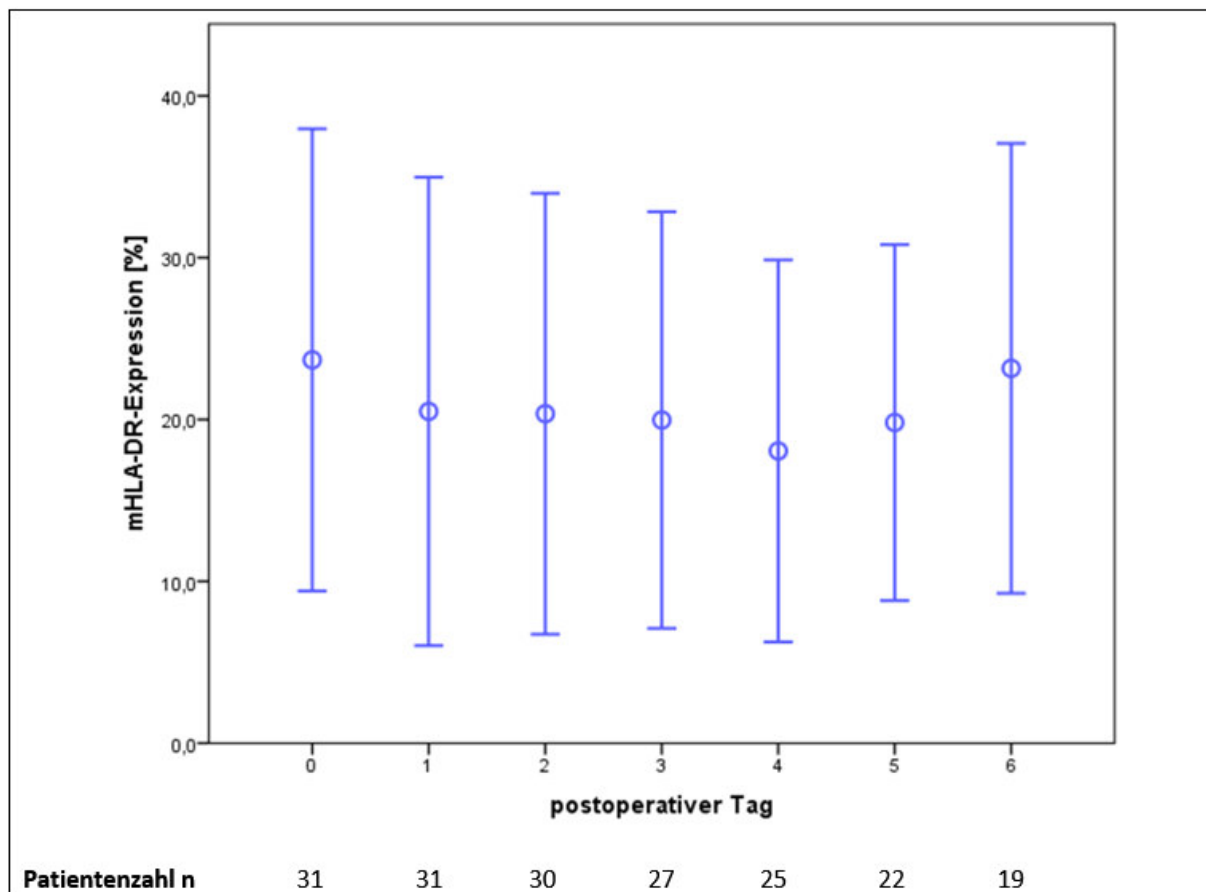


Abb. 17: Die mHLA-DR-Expression im perioperativen Zeitverlauf
Mittelwert \pm SD

Die mHLA-DR-Expression zeigt im perioperativen Verlauf zunächst einen kontinuierlichen Abfall von präoperativ 23,7% bis auf 18,1% am 4. postoperativen Tag. Anschließend steigt die mHLA-DR-Expression wieder an und erreicht an Tag 6 wieder annähernd den Ausgangswert (23,2%). Der höchste beobachtete Einzelwert lag bei 61,2% (Tag 1), der niedrigste bei 1,6% (Tag 0).

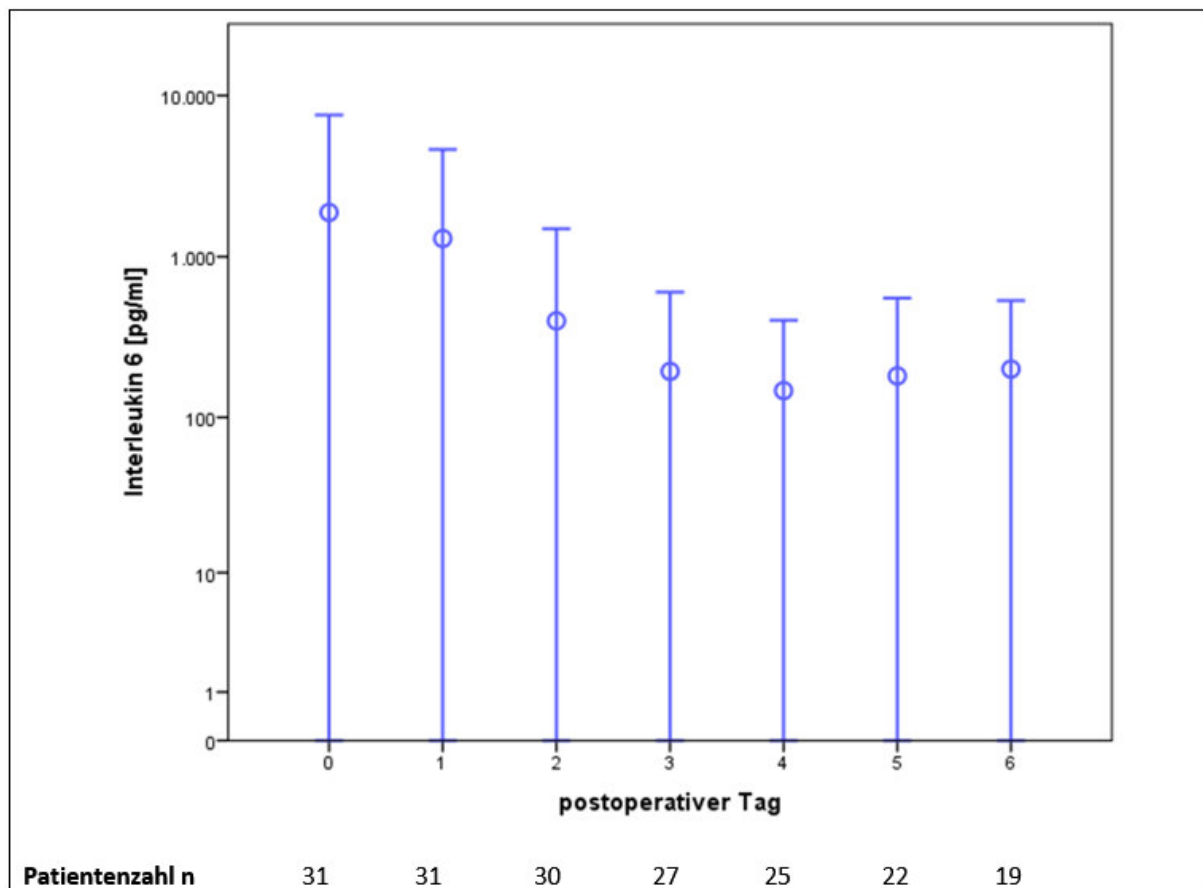


Abb. 18: Interleukin 6 im perioperativen Zeitverlauf
Mittelwert \pm SD

Interleukin 6 zeigt im perioperativen Verlauf einen Abfall von Tag 0 (im Mittel 1883pg/ml) bis Tag 4 (im Mittel 147pg/ml). Danach ist die IL-6-Konzentration im Wesentlichen stabil (182pg/ml an Tag 5, 200pg/ml an Tag 6). Der höchste gemessene Wert im Beobachtungszeitraum war 31.561pg/ml (Tag 0). Bei einzelnen Patienten ist die IL-6-Konzentration im Zeitverlauf bis unter die Nachweisgrenze gefallen. Die Darstellung erfolgt logarithmiert. Die Fehlerbalken sind am unteren Rand abgeschnitten.

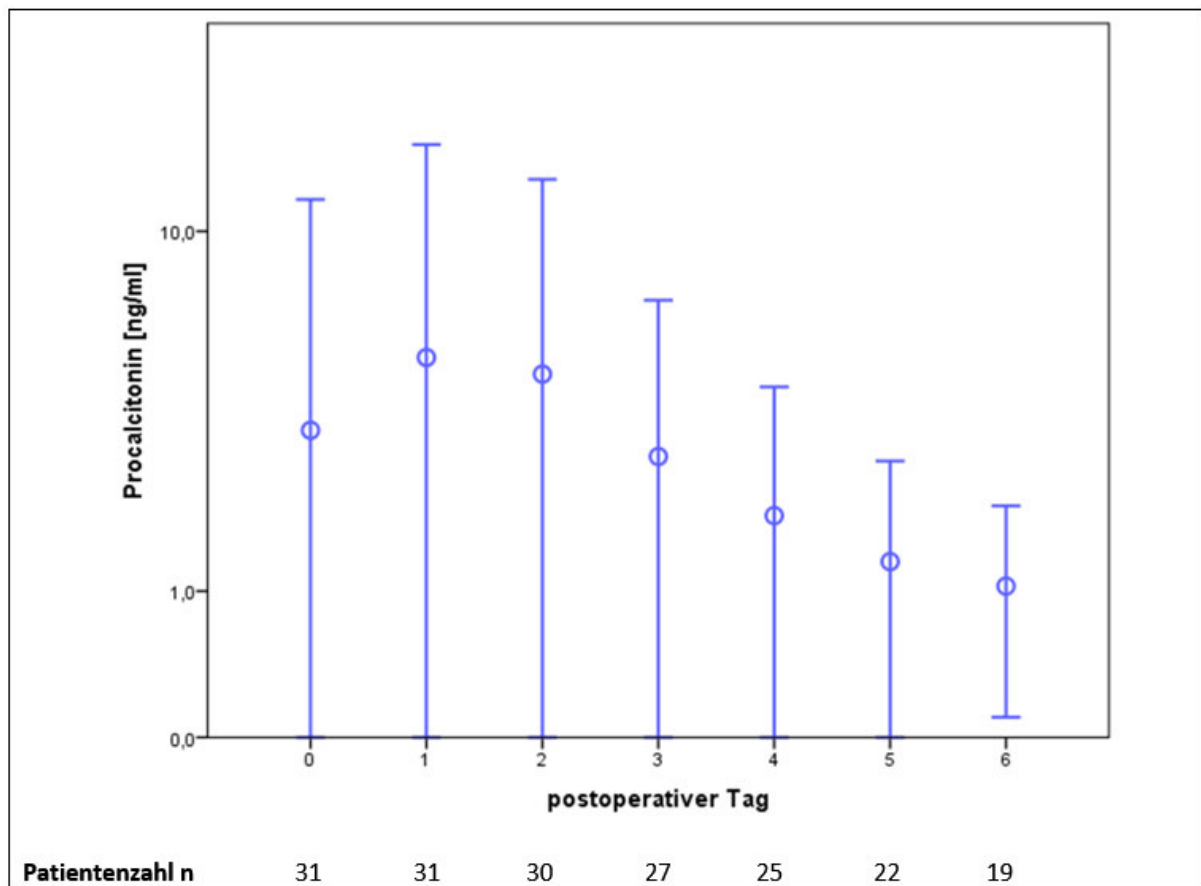


Abb. 19: Procalcitonin im perioperativen Zeitverlauf
Mittelwert \pm SD

Im perioperativen Zeitverlauf zeigt Procalcitonin einen Anstieg von Tag 0 (im Mittel 3,3ng/ml) bis zum Peak an Tag 1 (im Mittel 5,1ng/ml) und einen anschließenden Abfall bis zum Minimum an Tag 6 (im Mittel 1,0ng/ml). Der höchste beobachtete Einzelwert lag bei 53,8ng/ml (Tag 1). Bei einigen Patienten lag PCT zu jedem Zeitpunkt unter der Nachweisgrenze. Die Darstellung erfolgt logarithmiert. Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

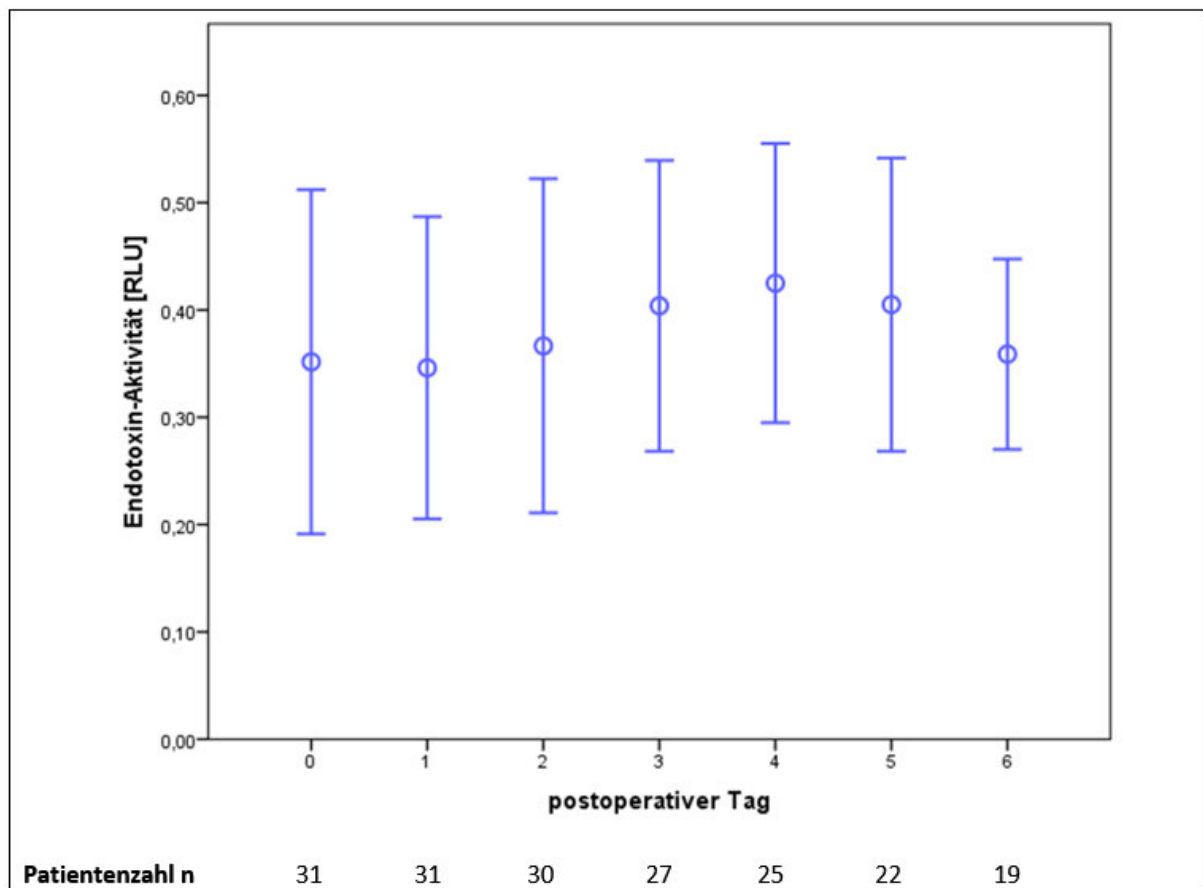


Abb. 20: Endotoxin-Aktivität im perioperativen Zeitverlauf
Mittelwert \pm SD

Die mittlere Endotoxin-Aktivität steigt im Zeitverlauf von präoperativ 0,35RLU auf maximal 0,43RLU (Tag 4) an und fällt anschließend wieder ab (0,36RLU an Tag 6). Der höchste gemessene Einzelwert lag dabei bei 0,79RLU (Tag 0), der geringste bei 0,09RLU (Tag 2).

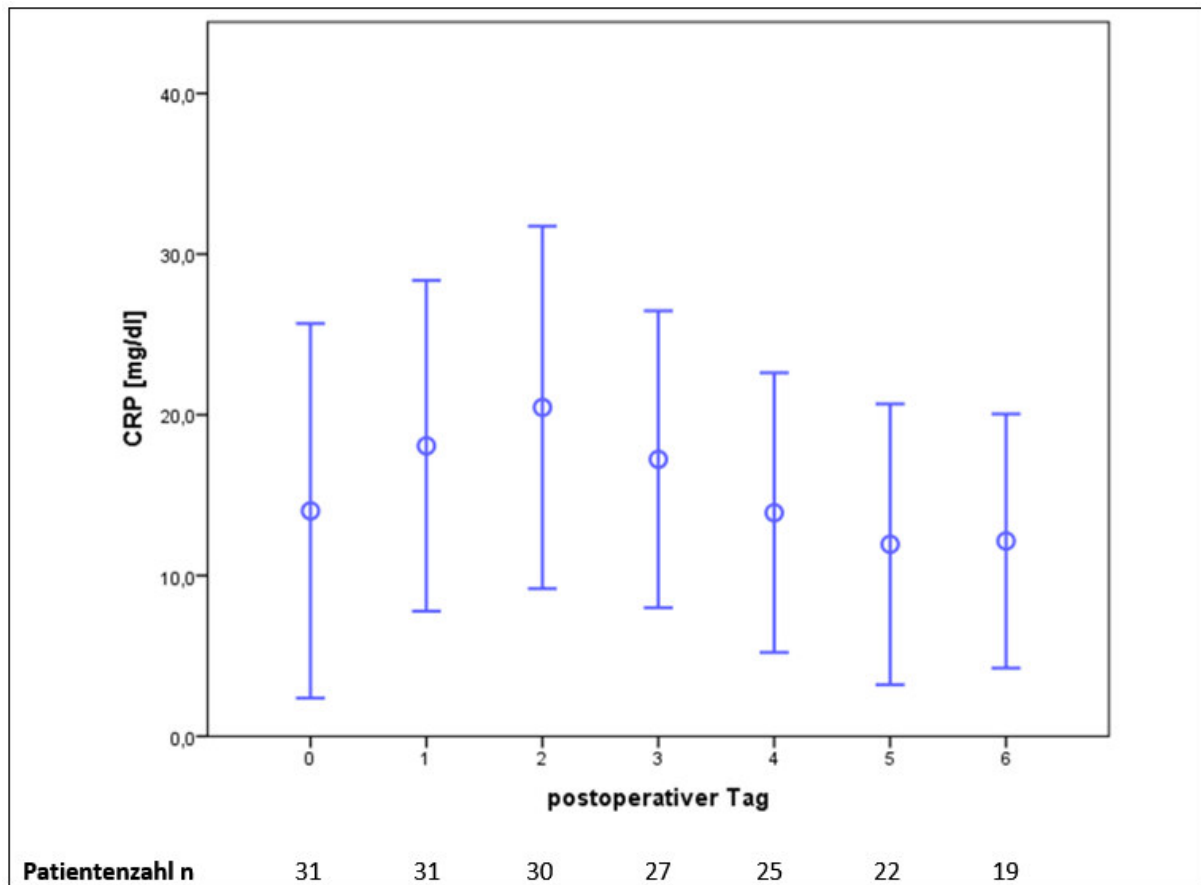


Abb. 21: CRP im perioperativen Zeitverlauf
Mittelwert \pm SD

CRP zeigt im perioperativen Zeitverlauf zunächst einen Anstieg von präoperativ im Mittel 14,0mg/dl bis zum Peak von 20,5mg/dl am zweiten postoperativen Tag. Anschließend fällt die CRP-Konzentration bis 12,1mg/dl an Tag 6 ab. Der höchste gemessene Einzelwert lag bei 39,9mg/dl an Tag 4. Die niedrigste beobachtete CRP-Konzentration war 0,1mg/dl an Tag 0.

4.3 Letalität

Strukturelle Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen können Tabelle 10 entnommen werden. Verstorbene Patienten waren durchschnittlich älter (72,2 vs. 53,3 Jahre, $p=0,06$) und bei Aufnahme kränker (SOFA 9,4 vs. 2,9 Punkte, $p<0,01$). Darüber hinaus hatten sie mehr und/oder schwerere chronische Erkrankungen (Charlson Comorbidity Index 6,6 vs. 2,4 Punkte, $p<0,05$).

Tab. 10: Patientendaten in Abhängigkeit von der 90-Tage-Letalität

	90-Tage-Letalität	
	überlebt	verstorben
Anzahl	26 (83,9%)	5 (16,1%)
Geschlecht männlich vs. weiblich	14 (53,8%) vs. 12 (46,2%)	4 (80%) vs. 1 (20%)
Alter Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	53,3 \pm 20,9 (21 - 84) Jahre	72,2 \pm 15,0 (49 - 90) Jahre
Erkrankung community acquired vs. healthcare associated	17 (65,4%) vs. 9 (34,6%)	1 (20%) vs. 4 (80%)
Charlson Comorbidity Index Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	2,4 \pm 3,0 (0 - 10) Punkte	6,6 \pm 4,7 (2 - 13) Punkte
SOFA- Score bei Einschluss Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	2,9 \pm 3,9 (0 - 17) Punkte	9,4 \pm 1,5 (7 - 11) Punkte
Aktive Tumorerkrankung	4 (15,4%)	1 (20%)

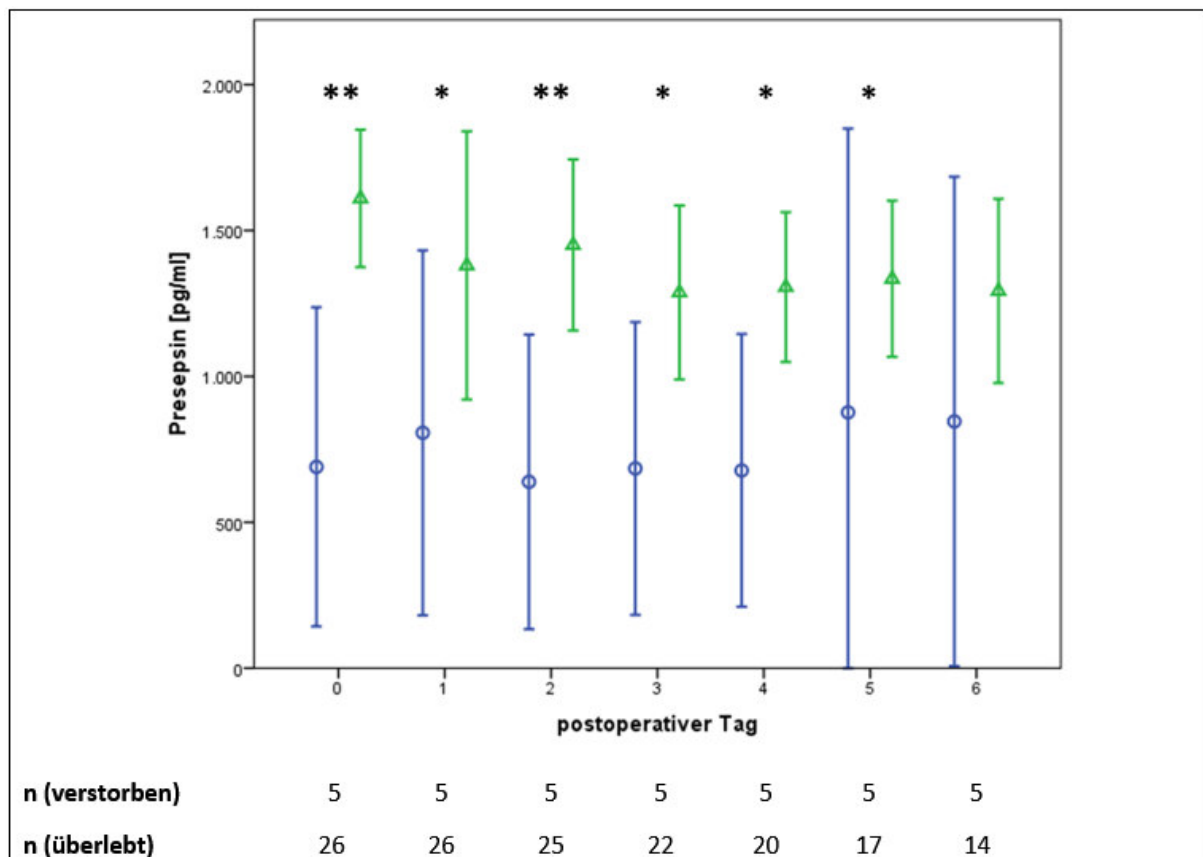


Abb. 22: Presepsin als Marker für 90-Tage-Letalität

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: verstorben; Kreise/blau: überlebt; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Presepsin weist an den Tagen 0 bis 5 statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Gruppe der Verstorbenen auf. An Tag 6 konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. In beiden Gruppen sind die Mittelwerte im Zeitverlauf relativ konstant. In der Gruppe der Überlebenden schwankt er um ca. 700pg/ml, in der Gruppe der versterbenden Patienten um ca. 1.500pg/ml.

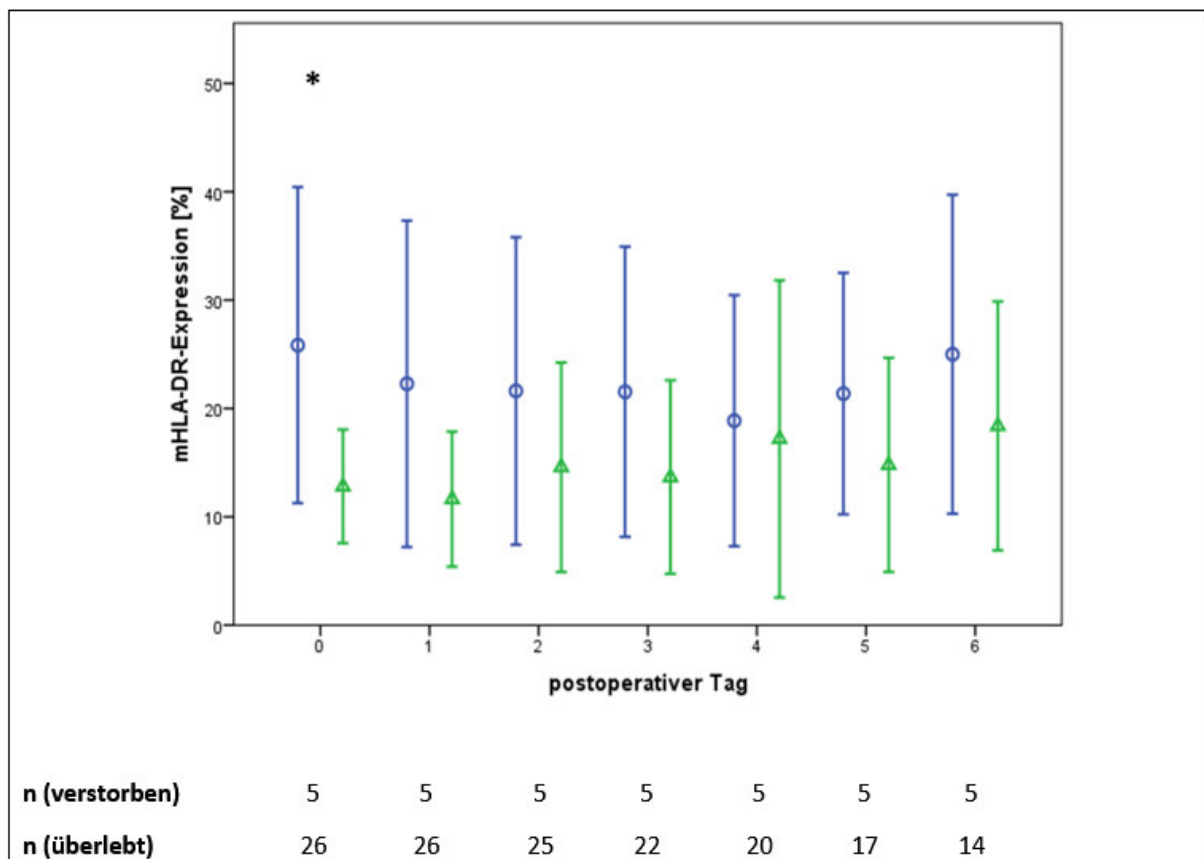


Abb. 23: mHLA-DR-Expression als Marker für 90-Tage-Letalität

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: verstorben; Kreise/blau: überlebt; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Die mHLA-DR-Expression zeigt einen globalen Trend zu niedrigeren Werten in der Gruppe der verstorbenen Patienten, der jedoch nur an Tag 0 statistische Signifikanz erreicht. In der Gruppe der Überlebenden liegt der maximale Mittelwert für die mHLA-DR-Expression bei 25,8%, in der Gruppe der verstorbenen Patienten bei 18,4%. Die minimalen beobachteten Mittelwerte liegen bei 18,9% bzw. 11,6%.

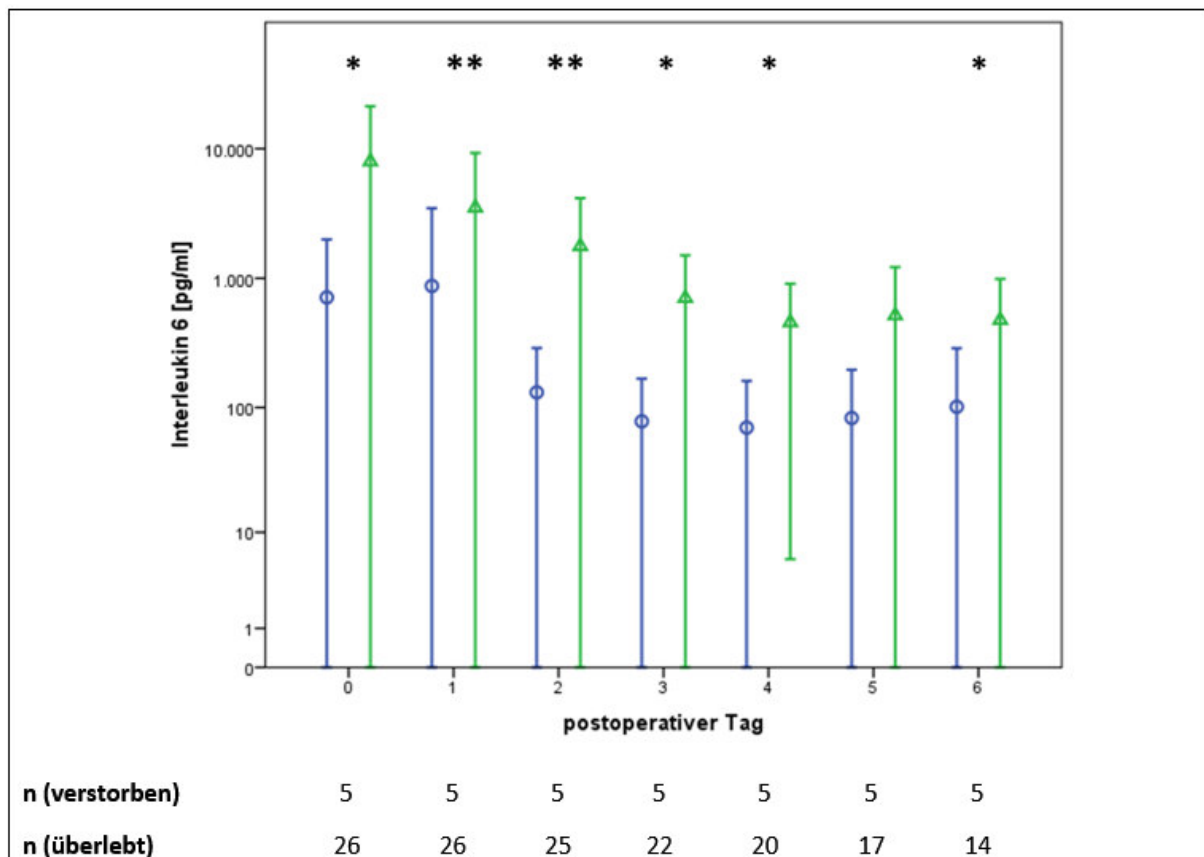


Abb. 24: IL-6 als Marker für 90-Tage-Letalität

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: verstorben; Kreise/blau: überlebt; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Interleukin-6 zeigt an den Tagen 0 bis 4 sowie an Tag 6 statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. In beiden Gruppen nimmt die IL-6-Konzentration im Zeitverlauf ab. In der Gruppe der verstorbenen Patienten ist dieser Abfall langsamer und es bleiben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums erhöhte Werte von im Mittel rund 1000pg/ml bestehen. In der Gruppe der Überlebenden ist an den Tagen 5 und 6 ein Wiederanstieg von jeweils rund 20% zu beobachten. Die Darstellung erfolgt logarithmiert. Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

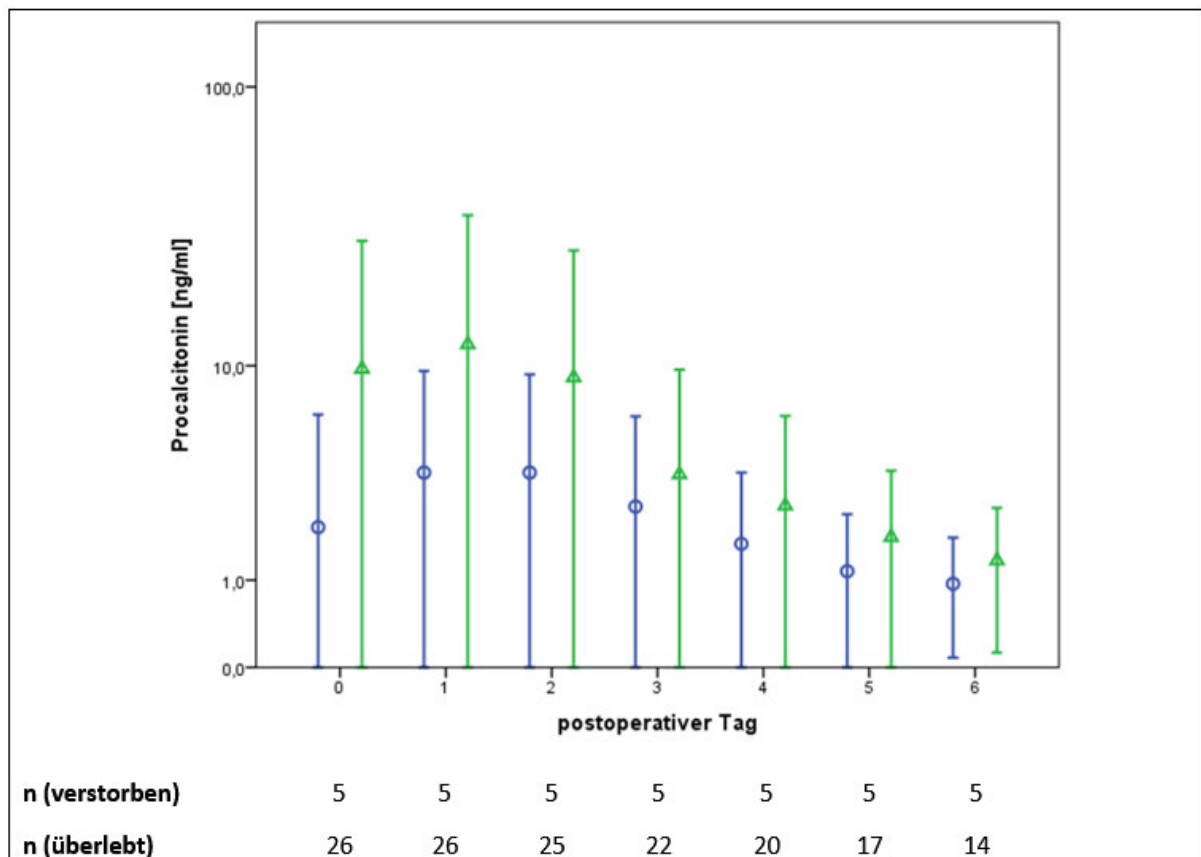


Abb. 25: PCT als Marker für 90-Tage-Letalität

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: verstorben; Kreise/blau: überlebt; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Procalcitonin zeigt an allen Tagen einen Trend zu höheren Werten in der Gruppe der Verstorbenen. Dieser Trend erreicht jedoch zu keinem Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum statistische Signifikanz. In beiden Gruppen ist ein ähnlicher Zeitverlauf mit einem Peak am ersten postoperativen Tag und einem dann folgenden Abfall im Zeitverlauf zu beobachten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen nimmt im Zeitverlauf ab. Die Darstellung erfolgt logarithmiert. Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

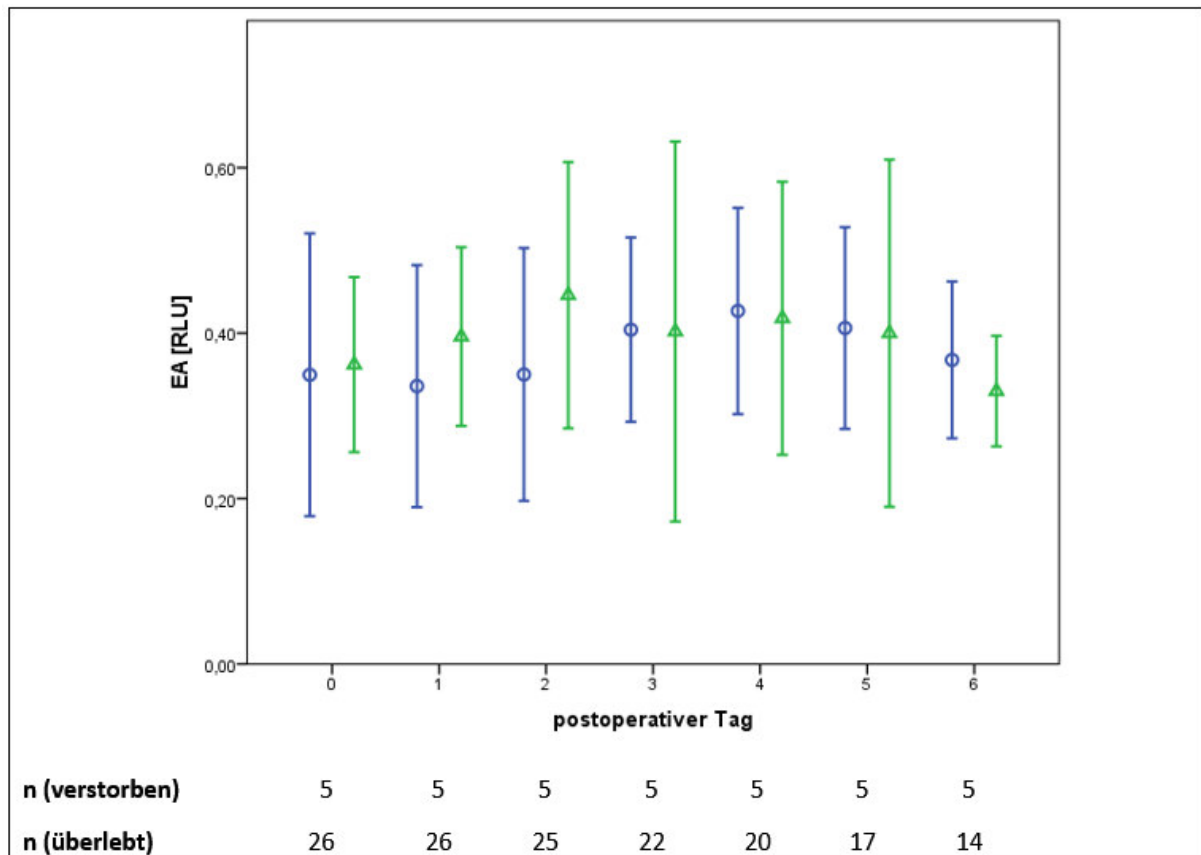


Abb. 26: EA als Marker für 90-Tage-Letalität

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: verstorben; Kreise/blau: überlebt; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Für die Endotoxin-Aktivität (EA) lässt sich kein eindeutiger Trend für Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigen. An den Tagen 1 und 2 ist die EA in der Gruppe der Verstorbenen höher, an Tag 6 in der Gruppe der überlebenden Patienten. Ein signifikanter Unterschied lässt sich zu keinem Zeitpunkt finden. Auch ein definierter Zeittrend ist nicht erkennbar.

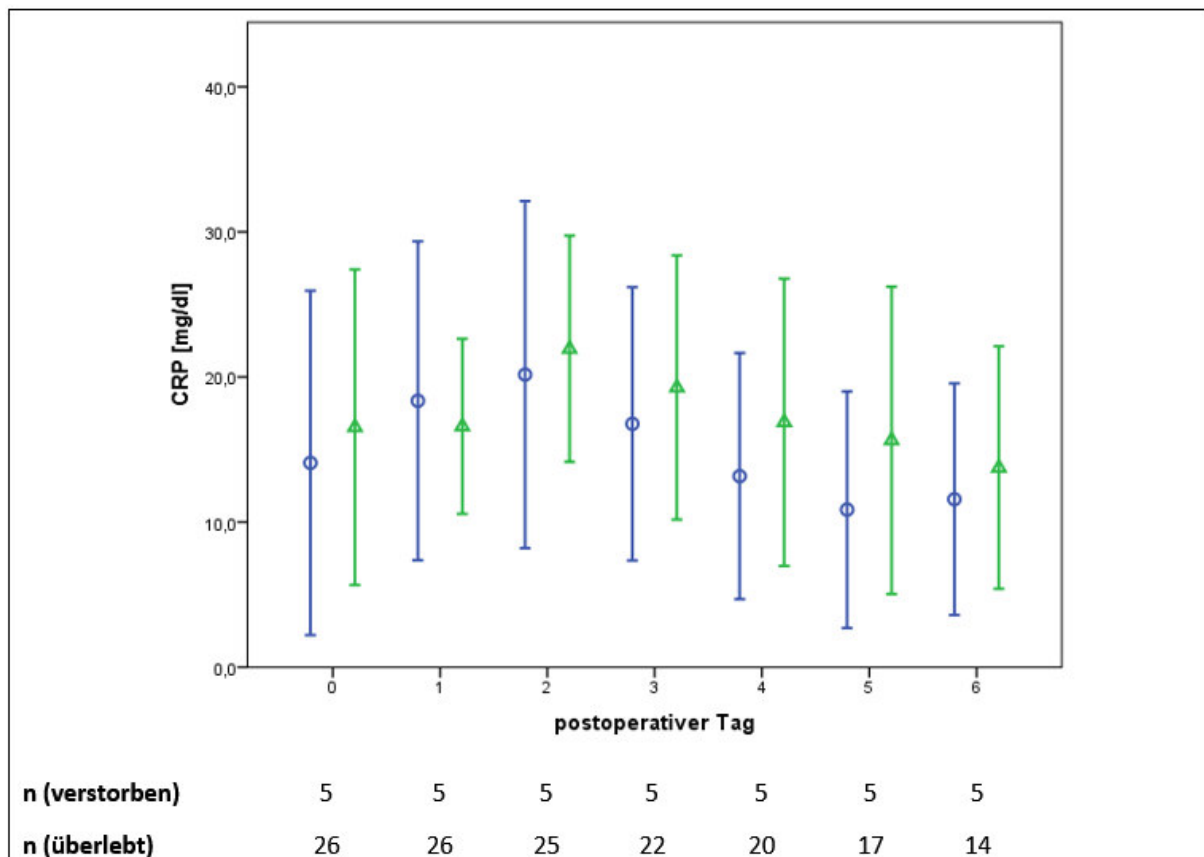


Abb. 27: CRP als Marker für 90-Tage-Letalität

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: verstorben; Kreise/blau: überlebt; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

CRP hat in beiden Gruppen am zweiten postoperativen Tag sein Maximum und fällt danach wieder ab. Ab dem zweiten Tag besteht auch ein schwacher Trend zu höheren CRP-Konzentrationen in der Gruppe der Verstorbenen. Statistische Signifikanz wird jedoch zu keinem Zeitpunkt erreicht.

Abbildung 28 zeigt beispielhaft die grafische Darstellung der ROC-Analyse für Tag 0. Presepsin erreicht präoperativ den höchsten Wert für die AUC (0,90), gefolgt von IL-6 (AUC 0,87), mHLA-DR-Expression (AUC 0,83), PCT (AUC 0,73), CRP (0,61) und Endotoxin-Aktivität (AUC 0,55).

Für Tag 0 ergeben sich für Presepsin, mHLA-DR-Expression und IL-6 folgende Testkriterien: Presepsin zeigt bei einem Cutoff von 1510pg/ml eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von rund 92%. Daraus ergibt sich bei einer Letalität von 16,1% im Patientenkollektiv ein positiver prädiktiver Wert von 66% bei einem negativen prädiktiven Wert (NPW) von 96%. Die mHLA-DR-Expression kommt bei einem Cutoff von 13,5% auf eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 83% (PPW 47%; NPW 96%). Interleukin 6 kommt bei einem Cutoff von

900pg/ml auf eine Spezifität von 79% bei einer Sensitivität von ebenfalls 80%. Daraus resultieren ein PPW von lediglich 42%, bei einem NPW von 95%.

Presepsin und Interleukin 6 zeigen im Zeitverlauf sehr ähnliche und konstant hohe AUC-Werte (bis auf eine Ausnahme alle $>0,80$). Presepsin weist an sechs der sieben Messpunkte die höchste AUC auf, davon dreimal zusammen mit IL-6. An Tag 1 weist IL-6 allein die höchste AUC auf. mHLA-DR-Expression und Procalcitonin erreichen jeweils an zwei Tagen AUC-Werte $>0,70$. Beide Marker haben jeweils präoperativ die höchsten Werte für die AUC. Endotoxin-Aktivität und CRP weisen im Durchschnitt die niedrigsten AUC-Werte auf. Die Endotoxin-Aktivität weist in der ersten Hälfte des Messzeitraumes höhere AUC-Werte auf als in der zweiten Hälfte. Die AUC von CRP steigt im Zeitverlauf an, bleibt dabei jedoch kontinuierlich $<0,70$ (siehe Abb. 29, Tab. 11).

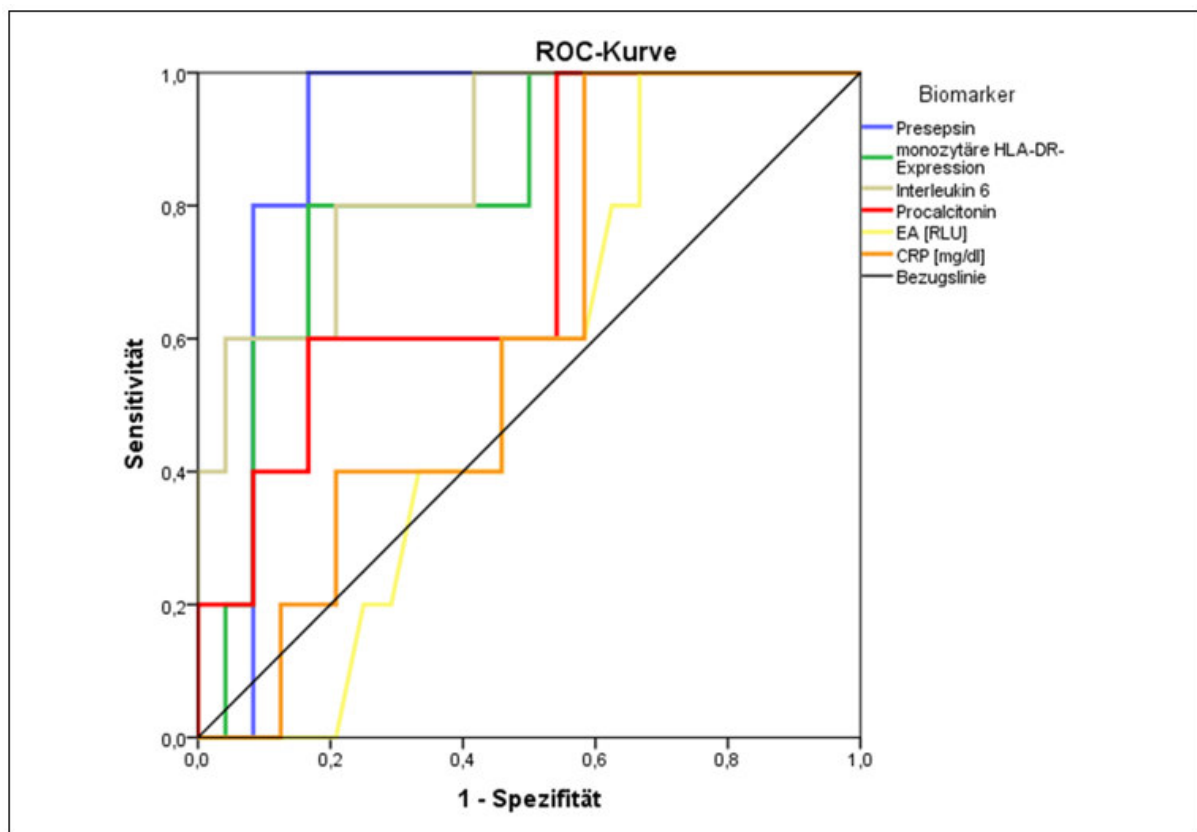


Abb. 28: ROC-Analyse für die 90-Tage-Letalität an Tag 0
Die diagonale Bezugslinie entspräche einem Test ohne prädiktiven Wert (AUC = 0,5).

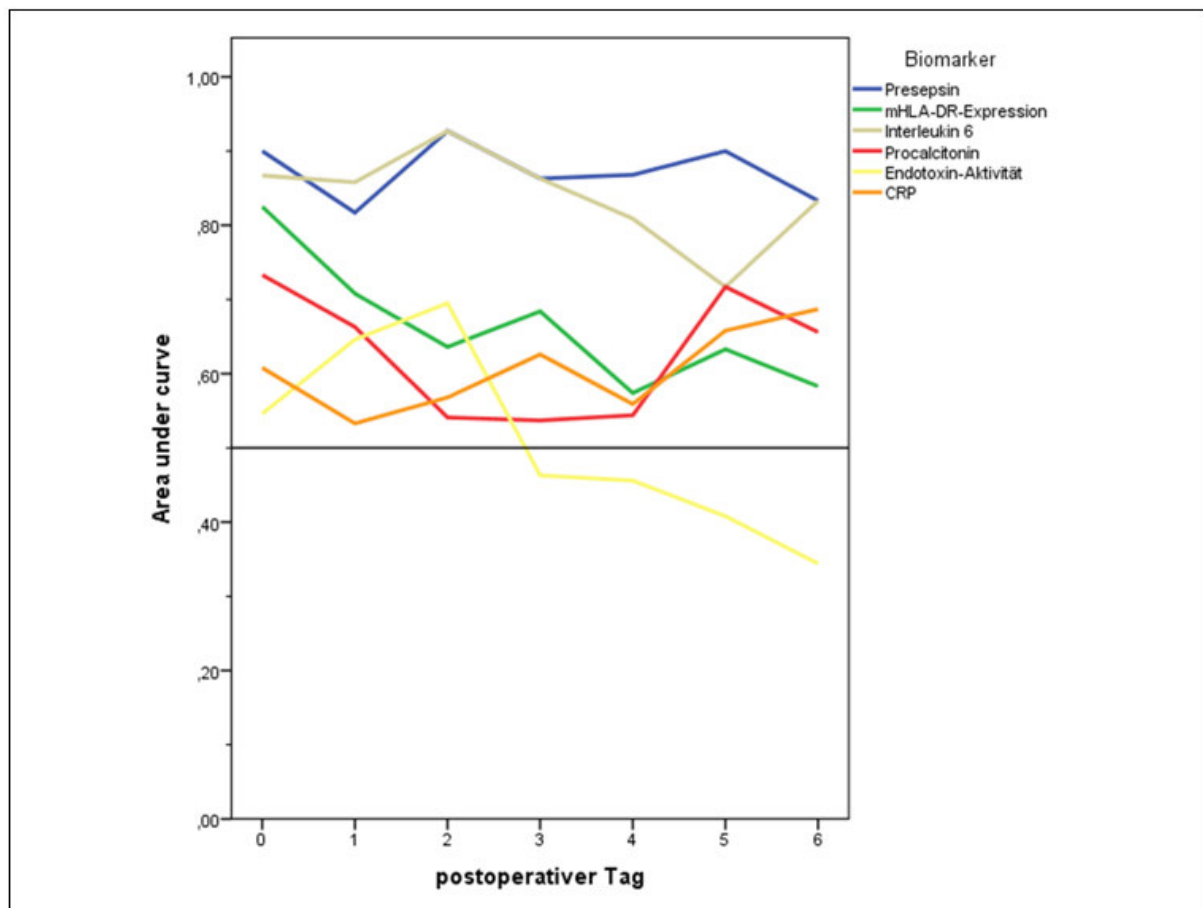


Abb. 29: AUCs der ROC-Analysen für die 90-Tage-Letalität im Zeitverlauf
Die Bezugslinie bei AUC = 0,5 dient als Referenz.

Tab. 11: ROC AUCs für die 90-Tage-Letalität

	postoperativer Tag						
	0	1	2	3	4	5	6
Presepsin	0,90	0,82	0,93	0,86	0,87	0,90	0,83
mHLA-DR-Expression	0,83	0,71	0,64	0,68	0,57	0,63	0,58
Interleukin 6	0,87	0,86	0,93	0,86	0,81	0,72	0,83
Procalcitonin	0,73	0,66	0,54	0,54	0,54	0,72	0,66
Endotoxin-Aktivität	0,55	0,65	0,70	0,46	0,46	0,41	0,34
CRP	0,61	0,53	0,57	0,63	0,56	0,66	0,69

Der jeweils höchste Wert für die AUC pro Tag ist fett dargestellt.
Am wenigsten prädiktiv ist ein Test mit einer AUC von 0,50.

4.4 Sepsis

Im folgenden Kapitel werden die Entzündungsmarker in Abhängigkeit des Sepsisstadiums dargestellt. Die Einteilung in die Gruppen „keine Sepsis“, „Sepsis“, „Schwere Sepsis“ und „Septischer Schock“ erfolgte nach den Kriterien der ACCP/SCCM Consensus Conference Kriterien von 1992^[13]. Die Gruppen „Schwere Sepsis“ und „Septischer Schock“ wurden für die statistische Auswertung zusammengefasst, da erstere nur drei Patienten (9,7%) umfasst. Falls nicht anders angegeben, bezieht sich die Einteilung in die drei Gruppen auf das Sepsisstadium am Aufnahmetag.

Die demographischen Daten der Patienten in Abhängigkeit der drei Gruppen können der folgenden Tabelle entnommen werden (Tab. 12). Patienten der Gruppe „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ waren durchschnittlich älter (65,1 Jahre) als Patienten der Gruppen „Sepsis“ (56,2 Jahre) und „keine Sepsis“ (46,8 Jahre). Die Fälle von schwerer Sepsis und septischen Schock waren zum Großteil healthcare-associated (72,7%) und die Letalität lag mit 45,5% in etwa im aus epidemiologischen Studien erwarteten Bereich.

Tab. 12: Patientendaten in Abhängigkeit des Sepsisstadiums am Aufnahmetag

	Sepsisstadium am Aufnahmetag		
	keine Sepsis	Sepsis	Schwere Sepsis/Septischer Schock
Anzahl	10	10	11
Geschlecht männlich vs. weiblich	7 (70%) vs. 3 (30%)	2 (20%) vs. 8 (80%)	9 (81,9%) vs. 2 (18,1%)
Alter Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	46,8 \pm 21,2 (21 - 74) Jahre	56,2 \pm 24,1 (22 - 84) Jahre	65,1 \pm 15,3 (38 - 90) Jahre
Erkrankung community acquired vs. healthcare associated	8 (80%) vs. 2 (20%)	7 (70%) vs. 3 (30%)	3 (27,3%) vs. 8 (72,7%)
Charlson Comorbidity Index Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	1,6 \pm 2,9 (0 - 9) Punkte	2,0 \pm 1,9 (0 - 6) Punkte	5,4 \pm 4,2 (0 - 13) Punkte
SOFA- Score bei Einschluss Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	1,3 \pm 1,8 (0 - 5) Punkte	1,5 \pm 1,5 (0 - 4) Punkte	8,5 \pm 3,9 (1 - 17) Punkte
Aktive Tumorerkrankung	1 (10%)	2 (20%)	2 (18,1%)
90-Tage-Letalität	0 (0%)	0 (0%)	5 (45,5%)

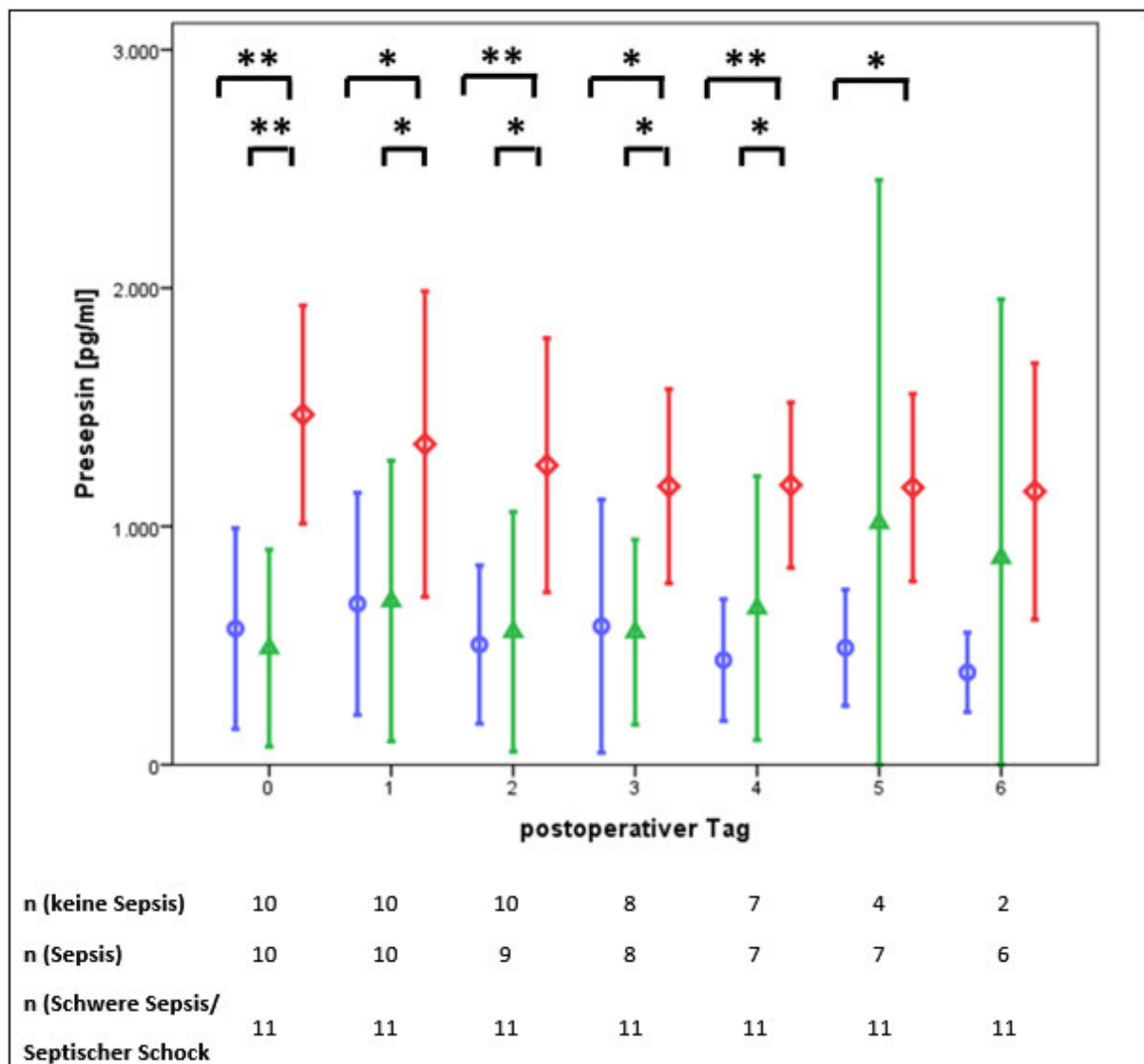


Abb. 30: Presepsin als Marker für das Sepsisstadium

Mittelwert \pm SD; Kreise/blau: keine Sepsis; Dreiecke/grün: Sepsis; Raute/rot: Schwere Sepsis/Septischer Schock; Für die Gruppeneinteilung wurde das Sepsisstadium an Tag 0 verwendet; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock zeigen an allen Tagen die höchsten Presepsinkonzentrationen im Blut und an den Tagen 0 bis 5 statistisch signifikant höhere Presepsinkonzentrationen als Patienten ohne Sepsis. An Tag 6 ist dieser Unterschied zwar immer noch vorhanden, erreicht jedoch keine statistische Signifikanz mehr.

Darüber hinaus zeigen Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock an den Tagen 0 bis 4 auch signifikant höhere Presepsinspiegel als Patienten, die zwar eine Sepsis, aber keine Zeichen eines Organversagens aufweisen. Statistisch signifikante Unterschiede in der Presepsinkonzentration zwischen den Gruppen „keine Sepsis“ und „Sepsis“ konnten nicht beobachtet werden.

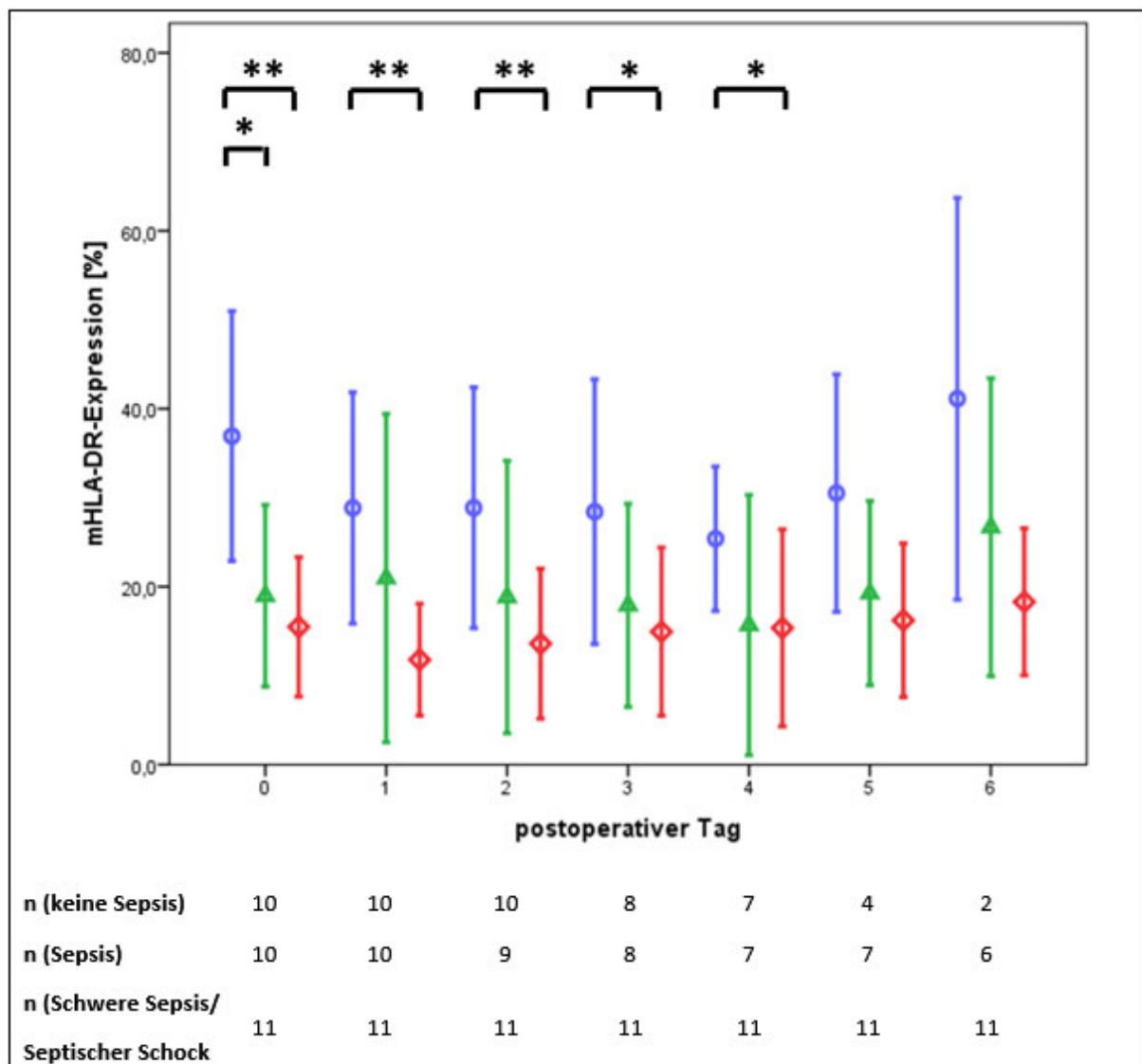


Abb. 31: mHLA-DR-Expression als Marker für das Sepsisstadium

Mittelwert \pm SD; Kreise/blau: keine Sepsis; Dreiecke/grün: Sepsis; Raute/rot: Schwere Sepsis/Septischer Schock; Für die Gruppeneinteilung wurde das Sepsisstadium an Tag 0 verwendet; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Die mHLA-DR-Expression liegt an allen Tagen in der Gruppe ohne Sepsis am höchsten, gefolgt von den Gruppen „Sepsis“ und „Schwere Sepsis/Septischer Schock“, in der sie am niedrigsten liegt. An den Tagen 0 bis 4 ist der Unterschied zwischen den Gruppen „keine Sepsis“ und „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ statistisch signifikant.

An Tag 0 besteht zudem ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Sepsis. Signifikante Unterschiede zwischen Patienten der Gruppen „Sepsis“ und „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ konnten nicht beobachtet werden.

Weiterhin unterscheiden sich die drei Gruppen in ihrem Zeitverlauf. Während die Patienten ohne Sepsis zunächst einen Abfall und dann ab Tag 5 einen Wiederanstieg der mHLA-DR-Expression zeigen, finden sich bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock persistierend niedrige Werte für die mHLA-DR-Expression. Die Patienten der Gruppe „Sepsis“

zeigen zu Beginn ebenfalls eine niedrige mHLA-DR-Expression. Jedoch ist auch hier ab Tag 5 ein Anstieg zu beobachten, dieser fällt jedoch langsamer aus als in der Gruppe ohne Sepsis.

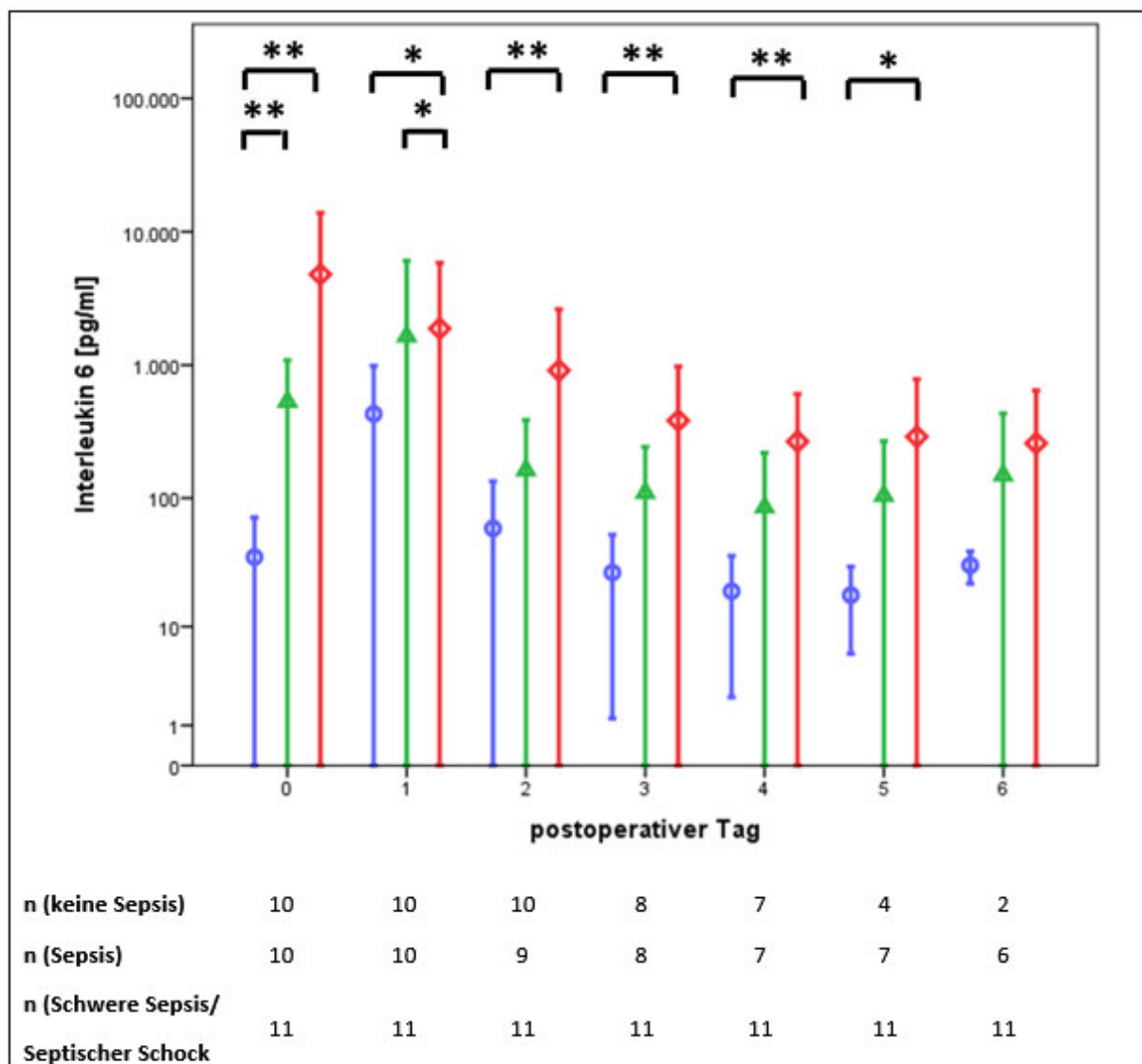


Abb. 32: Interleukin 6 als Marker für das Sepsisstadium

Mittelwert \pm SD; Kreise/blau: keine Sepsis; Dreiecke/grün: Sepsis; Raute/rot: Schwere Sepsis/Septischer Schock; Für die Gruppeneinteilung wurde das Sepsisstadium an Tag 0 verwendet; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Interleukin 6 zeigt über alle Gruppen einen ähnlichen Verlauf. Alle drei Gruppen zeigen ab Tag 1 fallende IL-6-Konzentrationen. Dabei weist die Gruppe „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ an allen Tagen die höchsten, die Gruppe „Sepsis“ die zweithöchsten und die Gruppe „keine Sepsis“ die niedrigsten IL-6-Spiegel auf. An den Tagen 0 bis 5 sind die Unterschiede zwischen den Gruppen „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ und „keine Sepsis“ statistisch signifikant. Statistische Signifikanz zur Gruppe „Sepsis“ besteht nur am ersten postoperativen Tag. Am Aufnahmetag weist die Gruppe „Sepsis“ zudem signifikant höhere IL-6-Konzentrationen auf als die Gruppe „keine Sepsis“. An den restlichen Tagen erreichen die

Unterschiede keine statistische Signifikanz. Die Darstellung erfolgt logarithmiert. Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

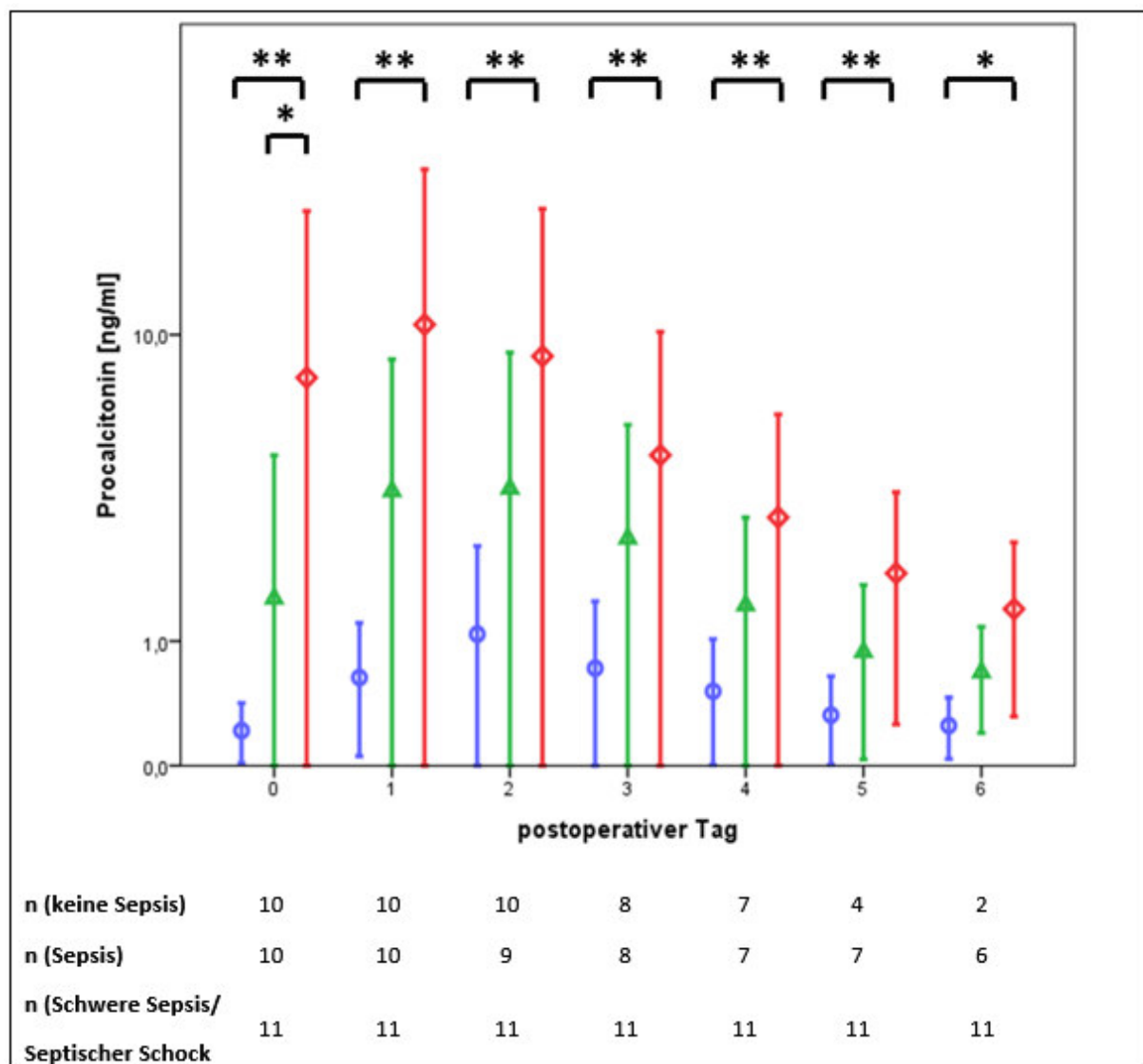


Abb. 33: PCT als Marker für das Sepsisstadium

Mittelwert \pm SD; Kreise/blau: keine Sepsis; Dreiecke/grün: Sepsis; Raute/rot: Schwere Sepsis/Septischer Schock; Für die Gruppeneinteilung wurde das Sepsisstadium an Tag 0 verwendet; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Auch für Procalcitonin finden sich deutliche Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Auch hier weist die Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock an allen Tagen die höchsten PCT-Spiegel auf. Die Gruppe „Sepsis“ zeigt die zweithöchsten Procalcitoninkonzentrationen und die Patienten ohne Sepsis die niedrigsten.

Der Unterschied zwischen den Gruppen „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ und „keine Sepsis“ ist zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant. An Tag 0 ist zusätzlich der Unterschied zwischen den Gruppen „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ und „Sepsis“ signifikant. Die Unterschiede zwischen den Gruppen „Sepsis“ und „keine Sepsis“ erreichen nie statistische Sig-

Ergebnisse

nifikanz. Die Darstellung erfolgt logarithmiert. Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

Abgesehen von der Höhe der PCT-Spiegel zeigt Procalcitonin in allen drei Gruppen einen ähnlichen Verlauf mit einem initialen Anstieg, einem Peak an den Tagen 1 bzw. 2 und einem anschließenden Abfall.

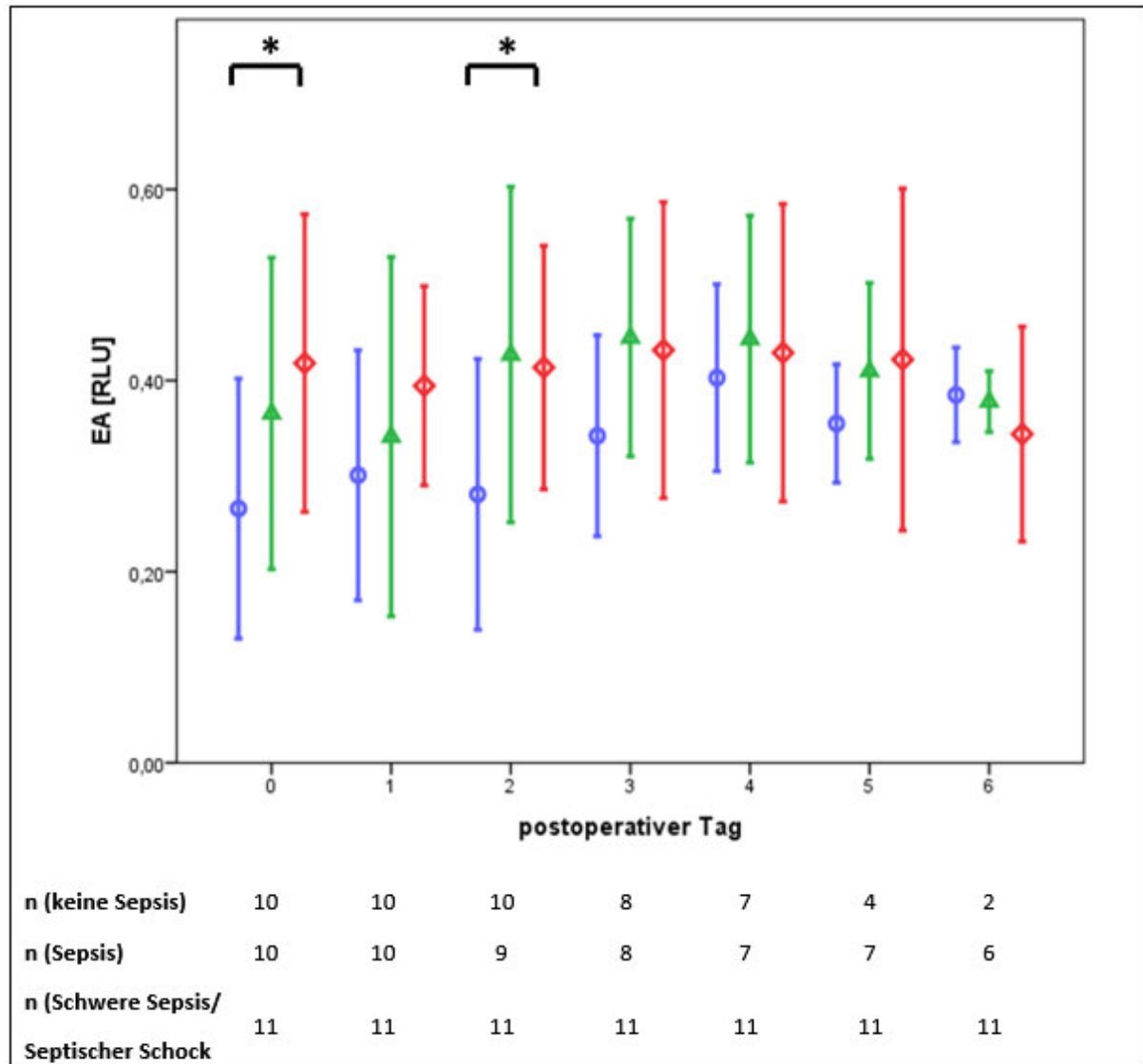


Abb. 34: EA als Marker für das Sepsisstadium

Mittelwert \pm SD; Kreise/blau: keine Sepsis; Dreiecke/grün: Sepsis; Raute/rot: Schwere Sepsis/Septischer Schock; Für die Gruppeneinteilung wurde das Sepsisstadium an Tag 0 verwendet; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock zeigen an den meisten Tagen höhere Endotoxin-Aktivitäten als Patienten ohne Sepsis. An den Tagen 0 und 2 liegt die EA bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock statistisch signifikant über der EA von Patienten ohne Sepsis. Eine charakteristische Kinetik ist nicht erkennbar.

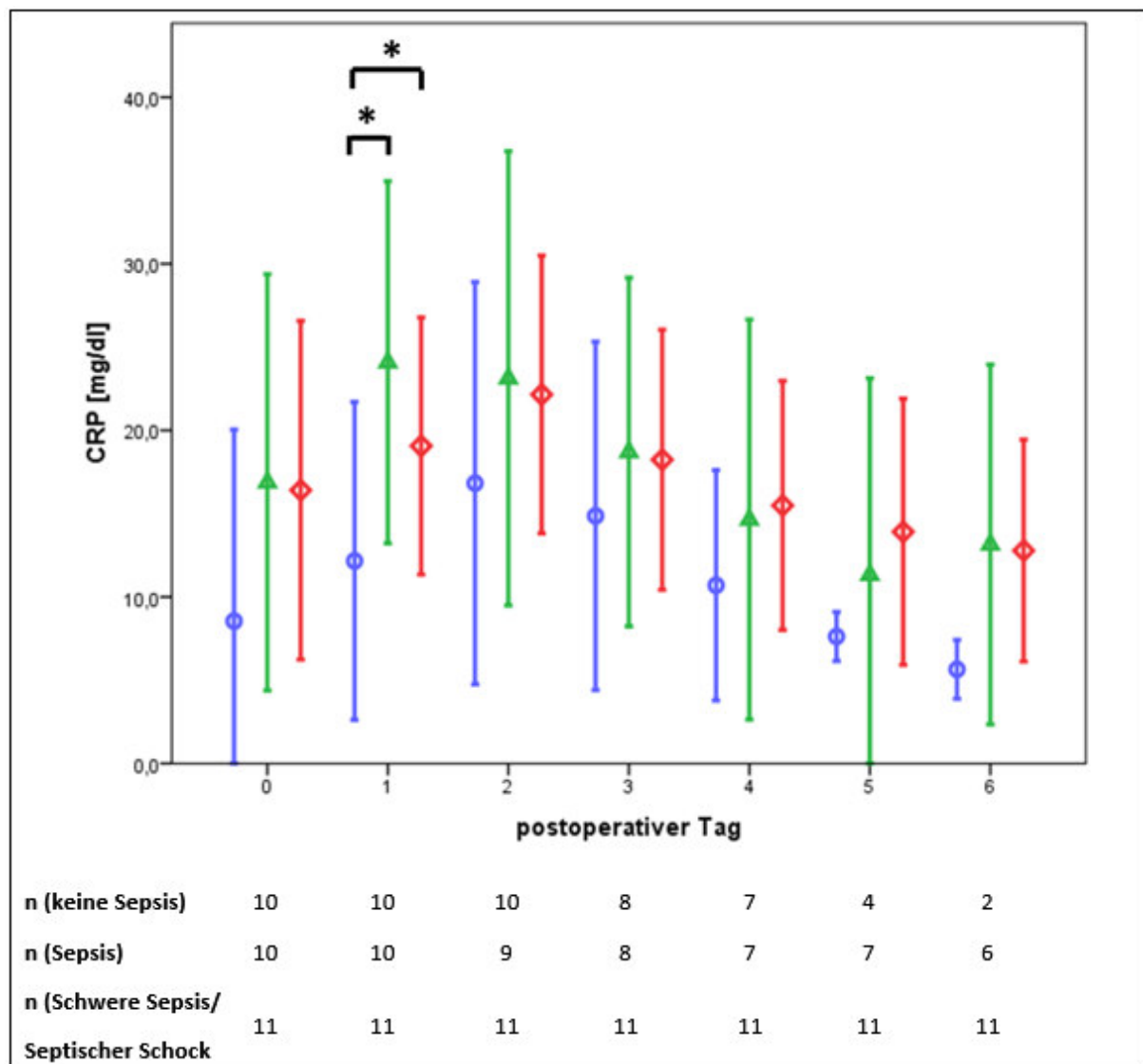


Abb. 35: CRP als Marker für das Sepsisstadium

Mittelwert \pm SD; Kreise/blau: keine Sepsis; Dreiecke/grün: Sepsis; Raute/rot: Schwere Sepsis/Septischer Schock; Für die Gruppeneinteilung wurde das Sepsisstadium an Tag 0 verwendet; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Die CRP-Konzentration von Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock liegen an jedem Tag über den CRP-Spiegeln von Patienten ohne Sepsis. Am ersten postoperativen Tag ist dieser Unterschied statistisch signifikant. Die CRP-Konzentrationen von Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock liegen an den meisten Tagen in etwa auf dem gleichen Niveau. Statistisch signifikante Unterschiede lassen sich nicht nachweisen. Der Verlauf ist in allen Gruppen durch einen initialen Anstieg mit einem Peak an den postoperativen Tagen 1 oder 2 und einen anschließenden Abfall gekennzeichnet.

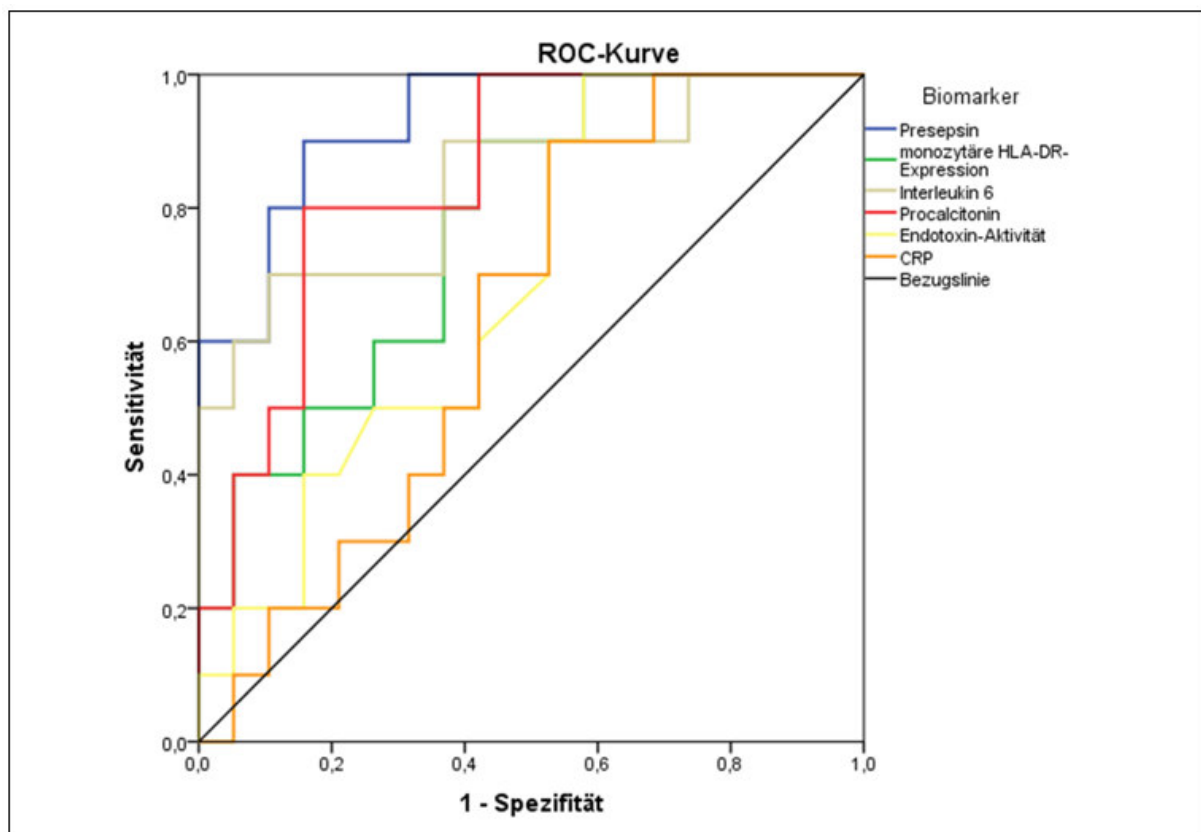


Abb. 36: ROC-Analyse für die Vorhersage von schwerer Sepsis bzw. septischem Schock an Tag 0
Die diagonale Bezugslinie entspräche einem Test ohne prädiktiven Wert (AUC = 0,5).

In Abbildung 36 ist ROC-Analyse zur Prädiktion für das Vorliegen einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks zum präoperativen Zeitpunkt dargestellt. Presepsin verfügt dabei über die höchste AUC (0,93), gefolgt von PCT (AUC 0,85), IL-6 (AUC 0,84), mHLA-DR-Expression (AUC 0,77), Endotoxin-Aktivität (AUC 0,69) und CRP (AUC 0,64).

Präoperativ ergeben sich folgende Testeigenschaften: Presepsin kommt bei einem Cutoff von 900pg/ml auf eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 84,2%. Daraus resultieren bei einer Prävalenz von 35,5% für das Vorliegen einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks ein PPW von 75,8% und ein NPW von 93,9%. Bei einem alternativen Cutoff von 1200pg/ml ergeben sich eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 89,5%, eine PPW von 80,6% und eine NPW von 89,0%. Es folgen PCT (Cutoff 1ng/ml, Sensitivität 80%, Spezifität 84,2%, PPW 73,6%, NPW 88,4%) und IL-6 (Cutoff 900pg/ml, Sensitivität 70%, Spezifität 89,5%, PPW 78,5%, NPW 84,5%). mHLA-DR-Expression (Cutoff 20%, Sensitivität 80%, Spezifität 61,2%, PPW 53,2%, NPW 84,8%), Endotoxin-Aktivität (Cutoff 0,46RLU, Sensitivität 50%, Spezifität 73,7%, PPW 51,1%, NPW 72,9%) und CRP (Cutoff 10,5mg/dl, Sensitivität 70%, Spezifität 57,9%, PPW 47,8%, NPW 77,9%) verfügen jeweils nur über einen PPW von rund 50%.

Führt man im Zeitverlauf wiederholt ROC-Analysen durch, um die tagesaktuelle Vorhersagewahrscheinlichkeit der Biomarker in Bezug auf das Vorliegen einer schweren Sepsis bzw.

Ergebnisse

eines septischen Schocks zu ermitteln, so zeigt sich, dass Presepsin an allen bis auf den dritten postoperativen Tagen über die höchste AUC verfügt. IL-6 verfügt an den meisten Tagen über die zweithöchste AUC. Die AUCs von CRP steigen im Zeitverlauf bis zu einem Maximum von 0,79 an, die AUCs der Endotoxin-Aktivität fallen im Zeitverlauf ab (Vgl. Abb. 37/Tab.13).

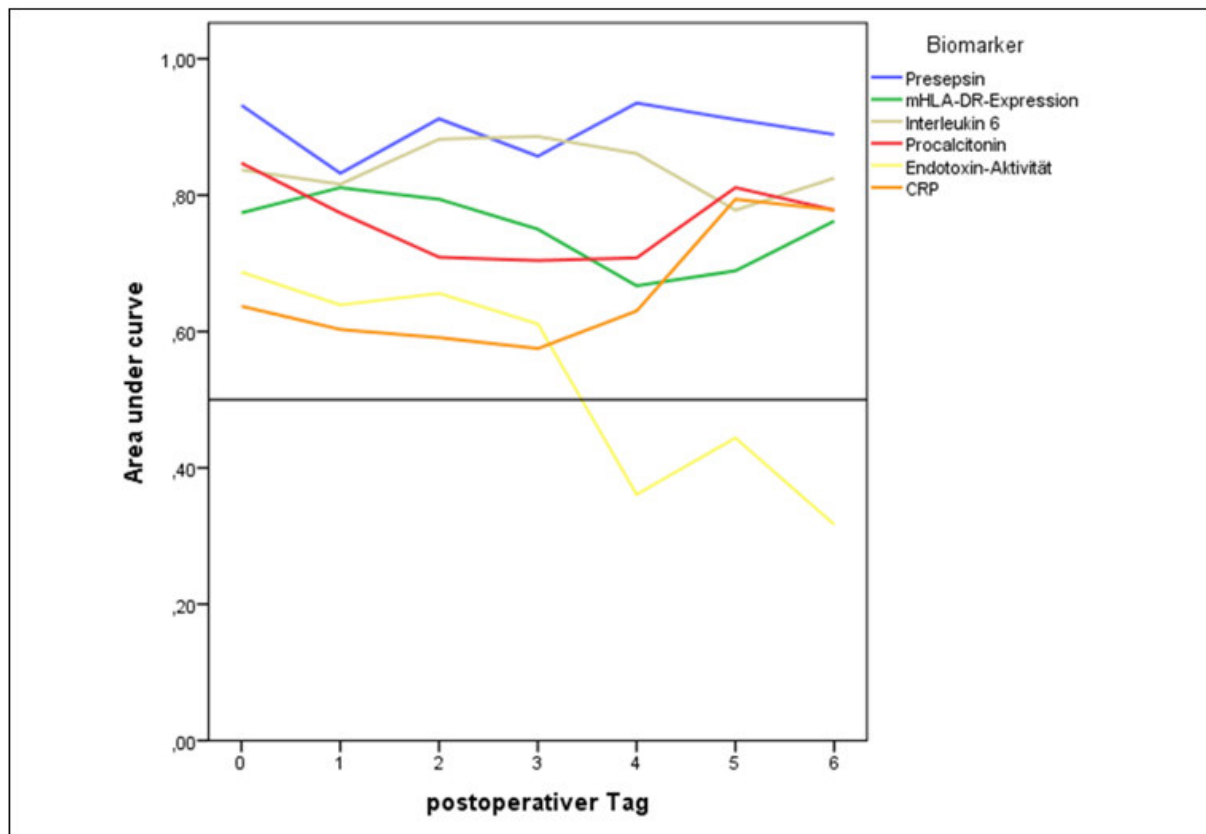


Abb. 37: AUCs der ROC-Analysen für die Vorhersage von schwerer Sepsis bzw. septischem Schock im Zeitverlauf

Die Bezugslinie bei AUC = 0,5 dient als Referenz.

Tab. 13: ROC AUCs für die Vorhersage von schwerer Sepsis bzw. septischem Schock

	postoperativer Tag						
	0	1	2	3	4	5	6
Presepsin	0,93	0,83	0,91	0,86	0,94	0,91	0,89
mHLA-DR-Expression	0,77	0,81	0,79	0,75	0,67	0,69	0,76
Interleukin 6	0,84	0,82	0,88	0,89	0,86	0,78	0,83
Procalcitonin	0,85	0,77	0,71	0,70	0,71	0,81	0,78
Endotoxin-Aktivität	0,69	0,64	0,66	0,61	0,36	0,44	0,32
CRP	0,64	0,60	0,59	0,58	0,63	0,79	0,78

Der jeweils höchste Wert für die AUC pro Tag ist fett dargestellt.
Am wenigsten prädiktiv ist ein Test mit einer AUC von 0,50.

4.5 Perioperative Organdysfunktion

Im folgenden Kapitel werden die Biomarker mit Blick auf ihren prognostischen Wert in Bezug auf perioperative Organdysfunktion hin evaluiert. Perioperative Organdysfunktion wurde definiert als Organversagen anhand der in Kapitel 2.2.1 unter dem Punkt „Schwere Sepsis“ aufgeführten Kriterien bis spätestens zum vierten postoperativen Tag.

Strukturelle Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne perioperative Organdysfunktion können Tabelle 14 entnommen werden. Patienten mit perioperativer Organdysfunktion waren älter (62,0 vs. 52,7 Jahre, $p=0,35$) und sowohl akut (SOFA 8,1 vs. 1,3 Punkte, $p<0,01$) als auch chronisch (Charlson Comorbidity Index 5,1 vs. 1,8 Punkte, $p<0,05$) kränker. Kein Patient ohne perioperative Organdysfunktion ist verstorben. Die Letalität in der Gruppe der Patienten mit perioperativer Organdysfunktion lag bei 41,7%.

Tab. 14: Patientendaten in Abhängigkeit von perioperativer Organdysfunktion

	perioperative Organdysfunktion	
	ja	nein
Anzahl	12 (38,7%)	19 (61,3%)
Geschlecht männlich vs. weiblich	9 (75%) vs. 3 (25%)	9 (47,4%) vs. 10 (52,6%)
Alter Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	62,0 \pm 18,1 (28 - 90) Jahre	52,7 \pm 22,5 (21 - 84) Jahre
Erkrankung community acquired vs. healthcare associated	3 (25%) vs. 9 (75%)	15 (78,9%) vs. 4 (21,1%)
Charlson Comorbidity Index Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	5,1 \pm 4,1 (0 - 13) Punkte	1,8 \pm 2,5 (0 - 9) Punkte
SOFA- Score bei Einschluss Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	8,1 \pm 4,1 (1 - 17) Punkte	1,3 \pm 1,6 (0 - 5) Punkte
Aktive Tumorerkrankung	3 (25%)	2 (10,5%)
90-Tage-Letalität	5 (41,7%)	0 (0%)

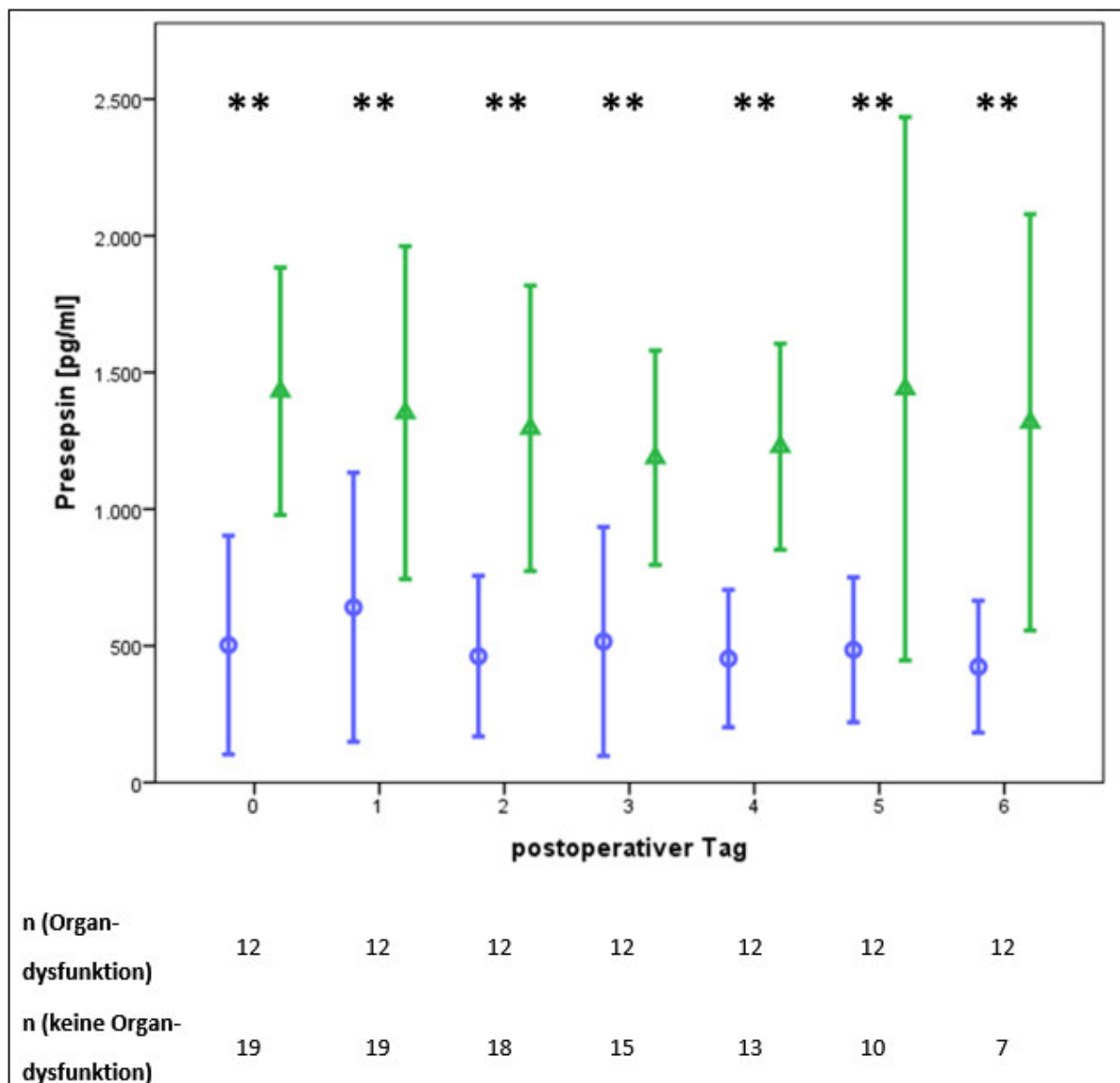


Abb. 38: Presepsin als Marker für perioperative Organdysfunktion

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Organdysfunktion; Kreise/blau: keine Organdysfunktion; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Patienten, die perioperativ unter einer Organdysfunktion leiden, weisen zu jedem Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum deutlich höhere, mittlere Presepsinkonzentrationen (1188 bis 1440pg/ml) auf, als Patienten, die nicht unter einer Organdysfunktion leiden (424 bis 641pg/ml). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant.

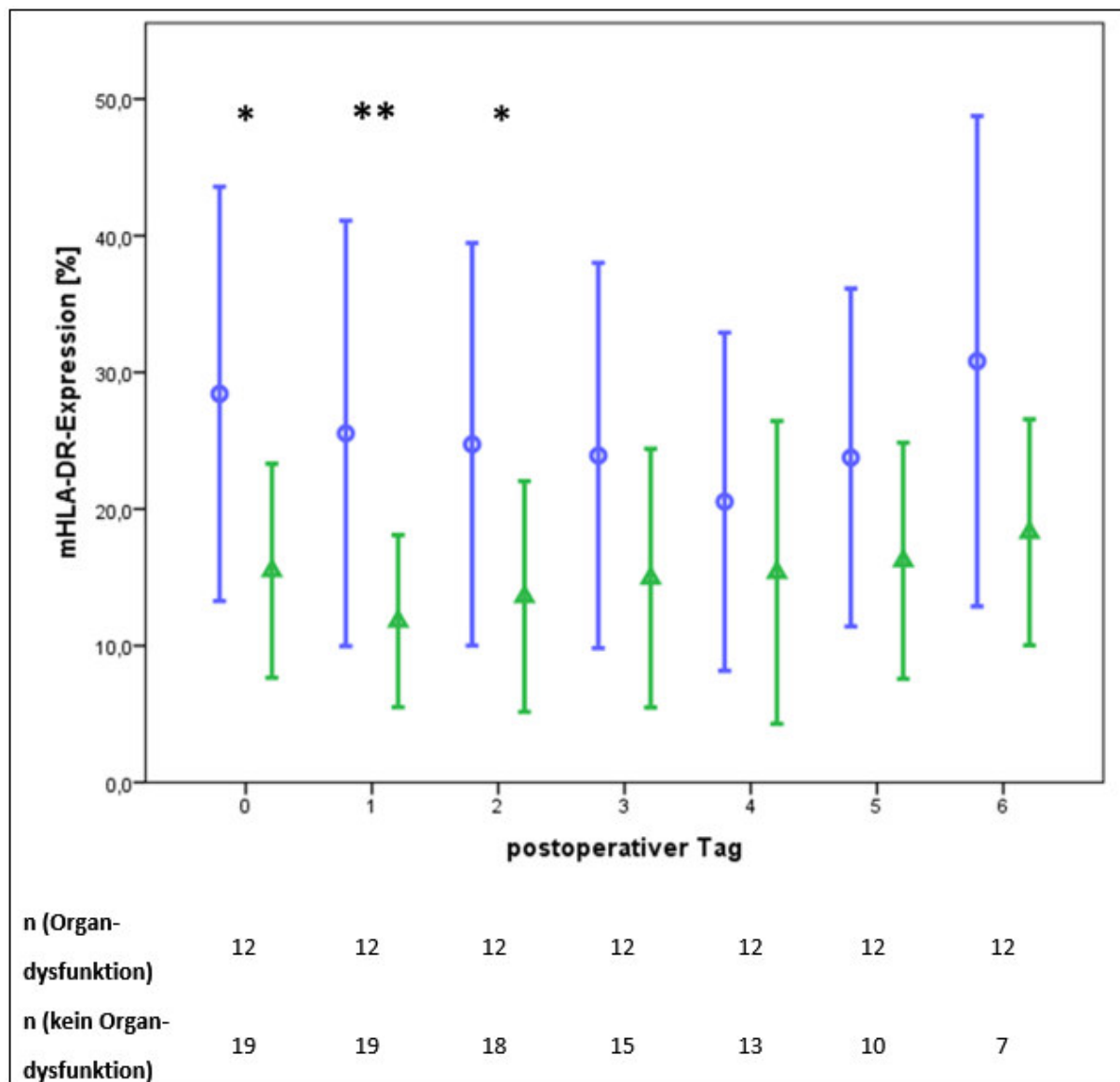


Abb. 39: mHLA-DR-Expression als Marker für perioperative Organdysfunktion

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Organdysfunktion; Kreise/blau: keine Organdysfunktion; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Patienten mit Organdysfunktion weisen an allen Tagen im Beobachtungszeitraum niedrigere mHLA-DR-Expressionen auf als Patienten ohne Organdysfunktion. An den Tagen 0 bis 2 ist dieser Unterschied statistisch signifikant. An Tag 1 haben Patienten mit Organdysfunktion im Mittel eine mHLA-DR-Expression von 11,8%, Patienten ohne Organdysfunktion 25,5% ($p < 0,01$).

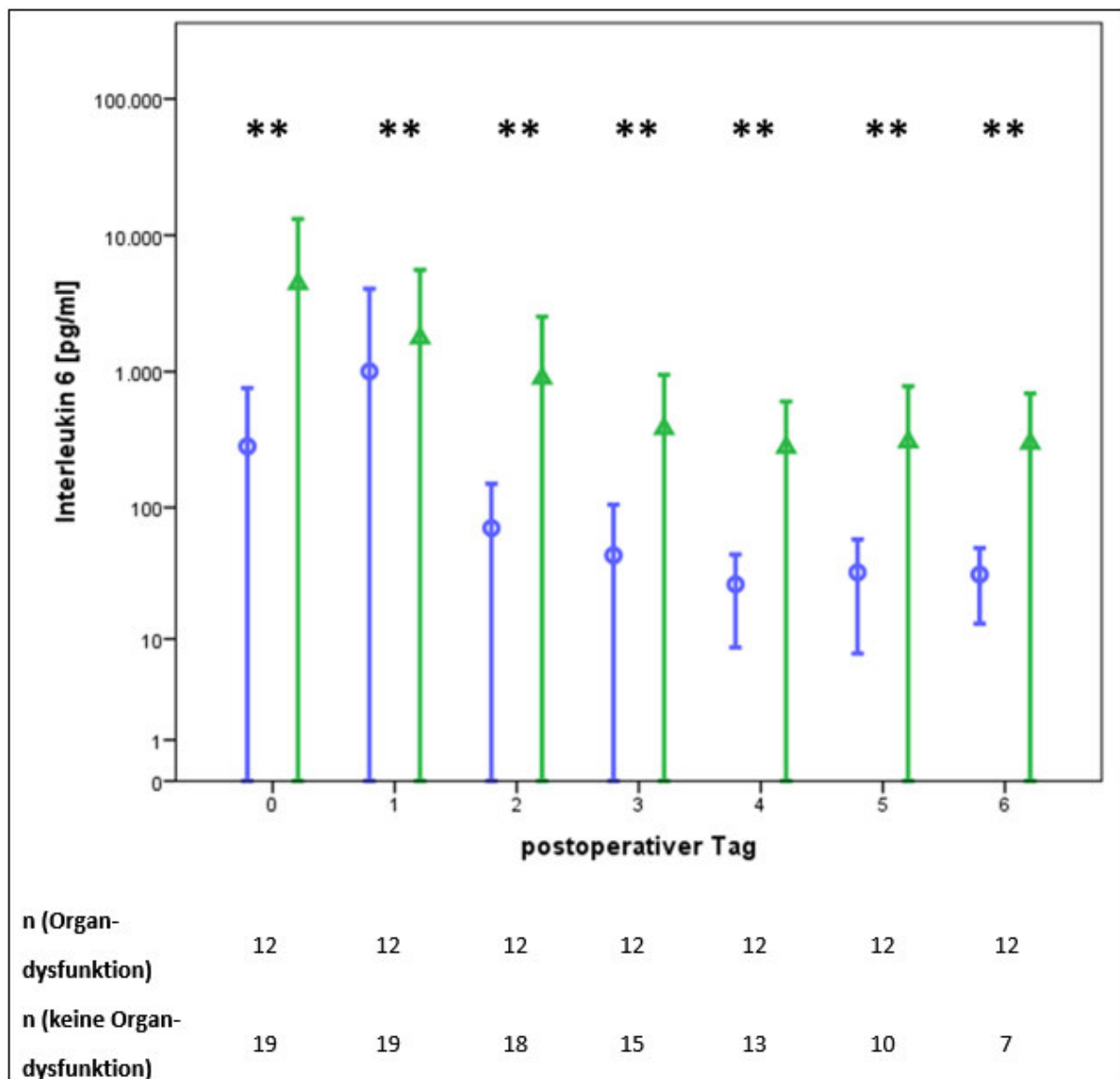


Abb. 40: IL-6 als Marker für perioperative Organdysfunktion

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Organdysfunktion; Kreise/blau: keine Organdysfunktion; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Patienten mit perioperativer Organdysfunktion weisen kontinuierlich höhere Interleukin 6-Konzentrationen im Blut auf als Patienten ohne perioperative Organdysfunktion. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist sowohl präoperativ als auch an jedem postoperativen Tag statistisch signifikant. In der Gruppe mit Organdysfunktion sinkt die mittlere IL-6-Konzentration nie unter 250pg/ml, in der Gruppe ohne Organdysfunktion liegt sie ab dem zweiten postoperativen Tag kontinuierlich unter 100pg/ml. Die Darstellung erfolgt logarithmiert. Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

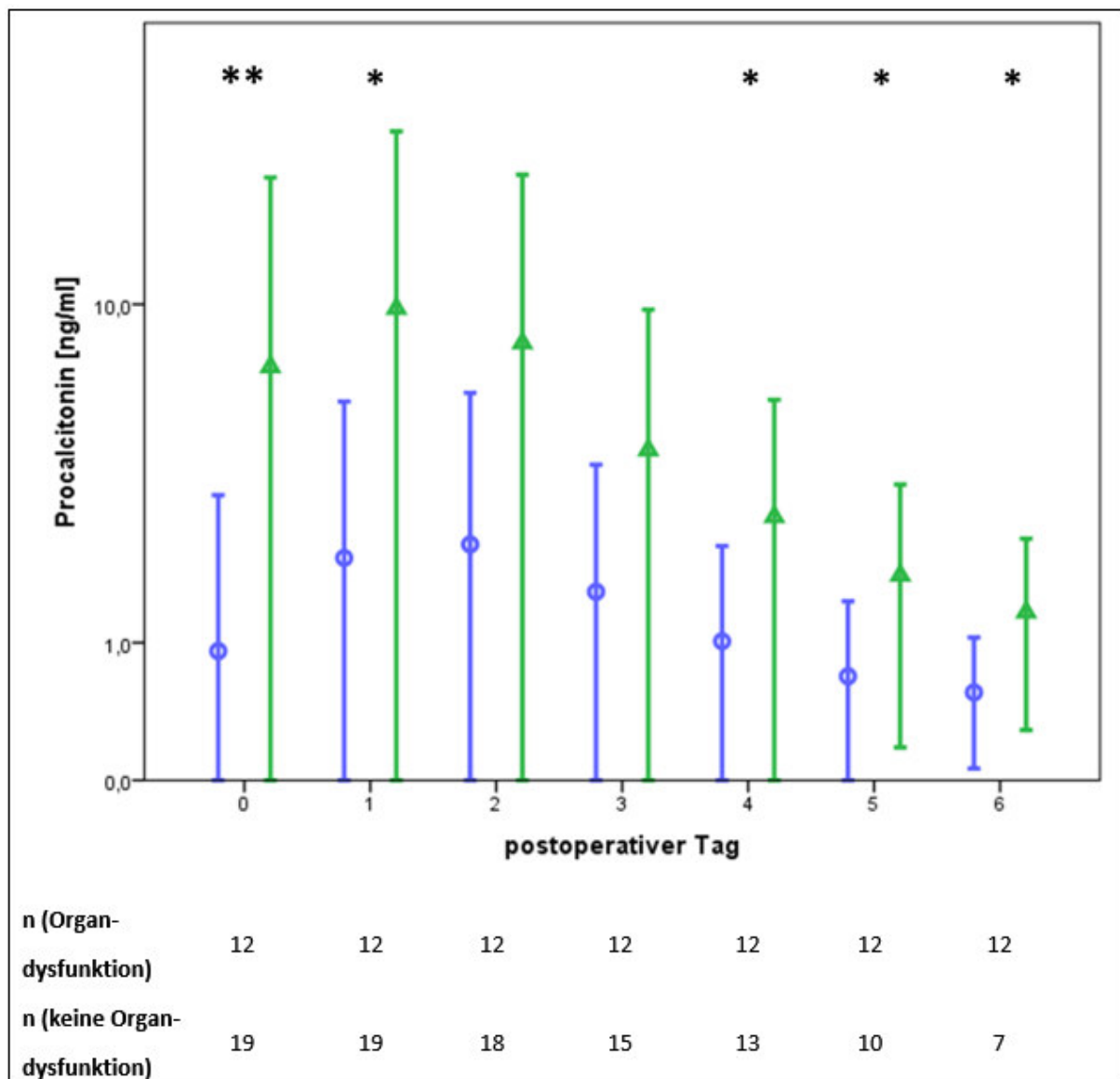


Abb. 41: PCT als Marker für perioperative Organdysfunktion

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Organdysfunktion; Kreise/blau: keine Organdysfunktion; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Auch Procalcitonin weist deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne perioperative Organdysfunktion auf. Patienten mit Organdysfunktion weisen an allen Tagen höhere PCT-Konzentrationen auf. Die in absoluten Zahlen größte Differenz der Mittelwerte zwischen beiden Gruppen findet sich am ersten postoperativen Tag (9,8ng/ml vs. 2,1ng/ml, $p < 0,01$). Der Unterschied ist an den Tagen 0, 1, 4, 5 und 6 statistisch signifikant. Die Darstellung erfolgt logarithmiert. Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

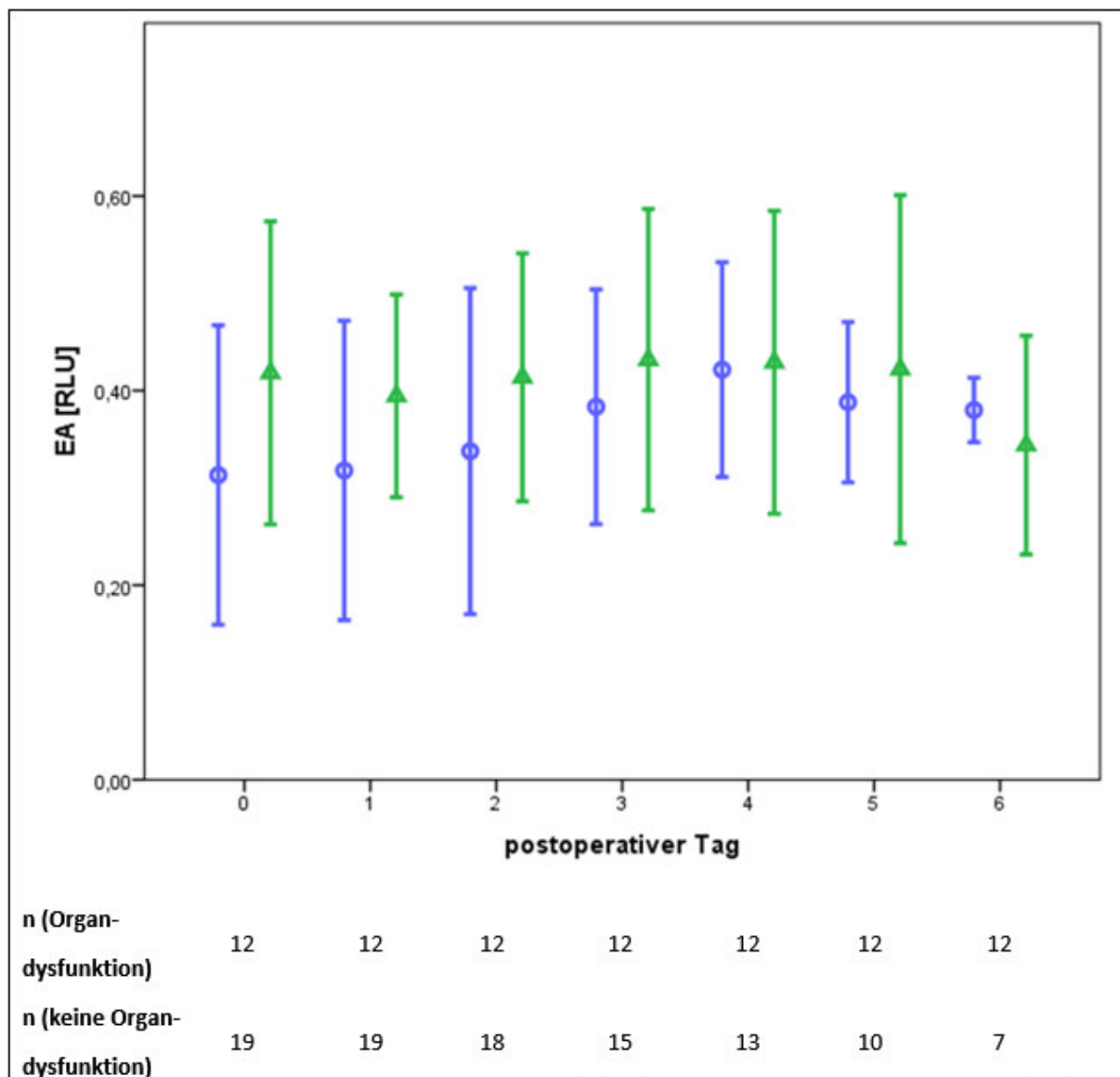


Abb. 42: Endotoxin-Aktivität als Marker für perioperative Organdysfunktion

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Organdysfunktion; Kreise/blau: keine Organdysfunktion; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Die Endotoxin-Aktivität liegt in der Gruppe mit perioperativer Organdysfunktion an den meisten Tagen höher als in der Gruppe ohne Organdysfunktion. Am deutlichsten ist der Unterschied dabei präoperativ (EA 0,42RLU vs. 0,31RLU, $p=0,10$). Statistisch signifikante Unterschiede lassen sich nicht finden.

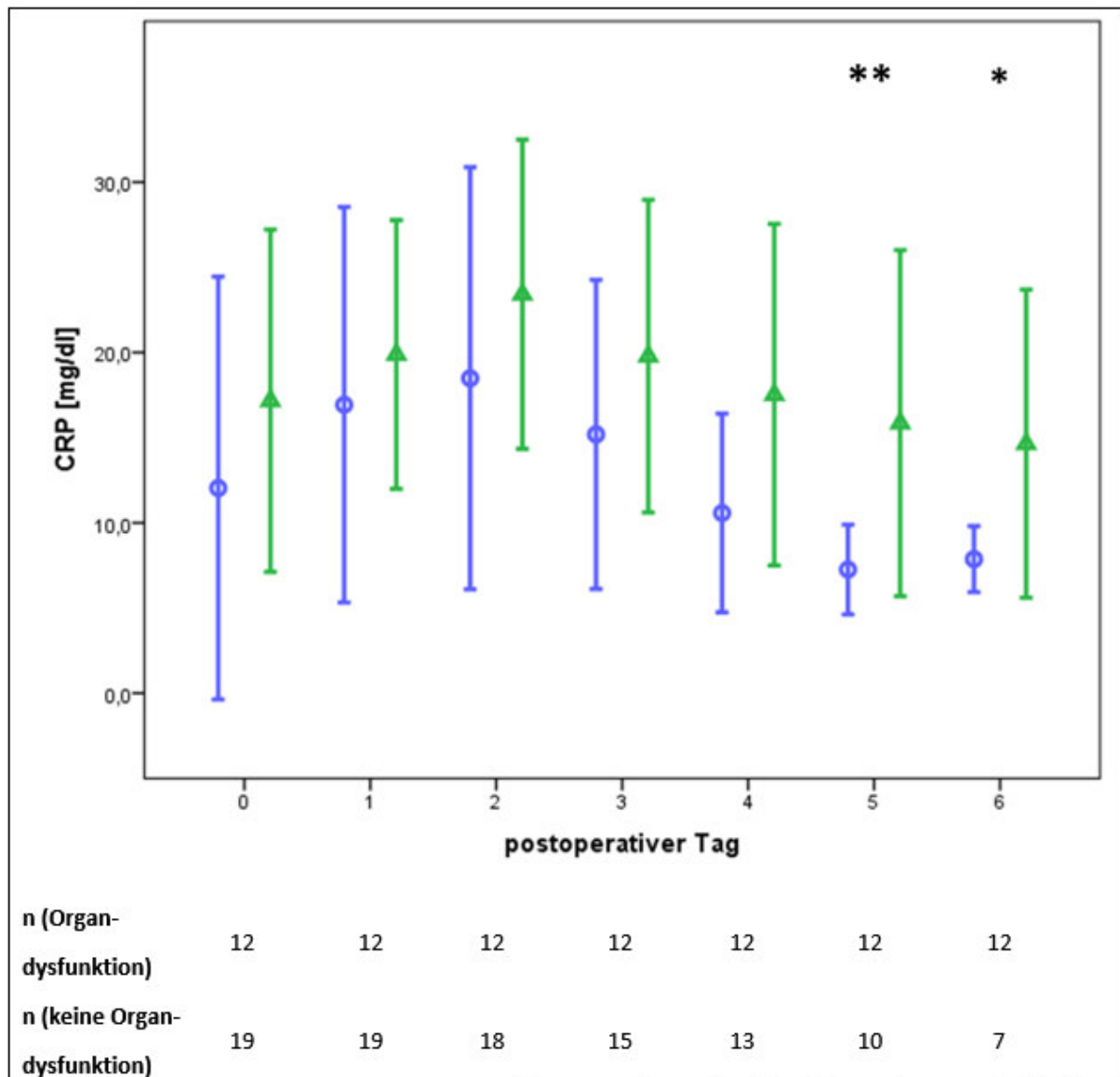


Abb. 43: CRP als Marker für perioperative Organdysfunktion

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Organdysfunktion; Kreise/blau: keine Organdysfunktion; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Auch CRP weist kontinuierlich höhere Konzentrationen in der Gruppe mit Organdysfunktion auf. Der Unterschied ist dabei in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums deutlicher ausgeprägt als in der ersten Hälfte. Statistische Signifikanz besteht an den Tagen 5 und 6.

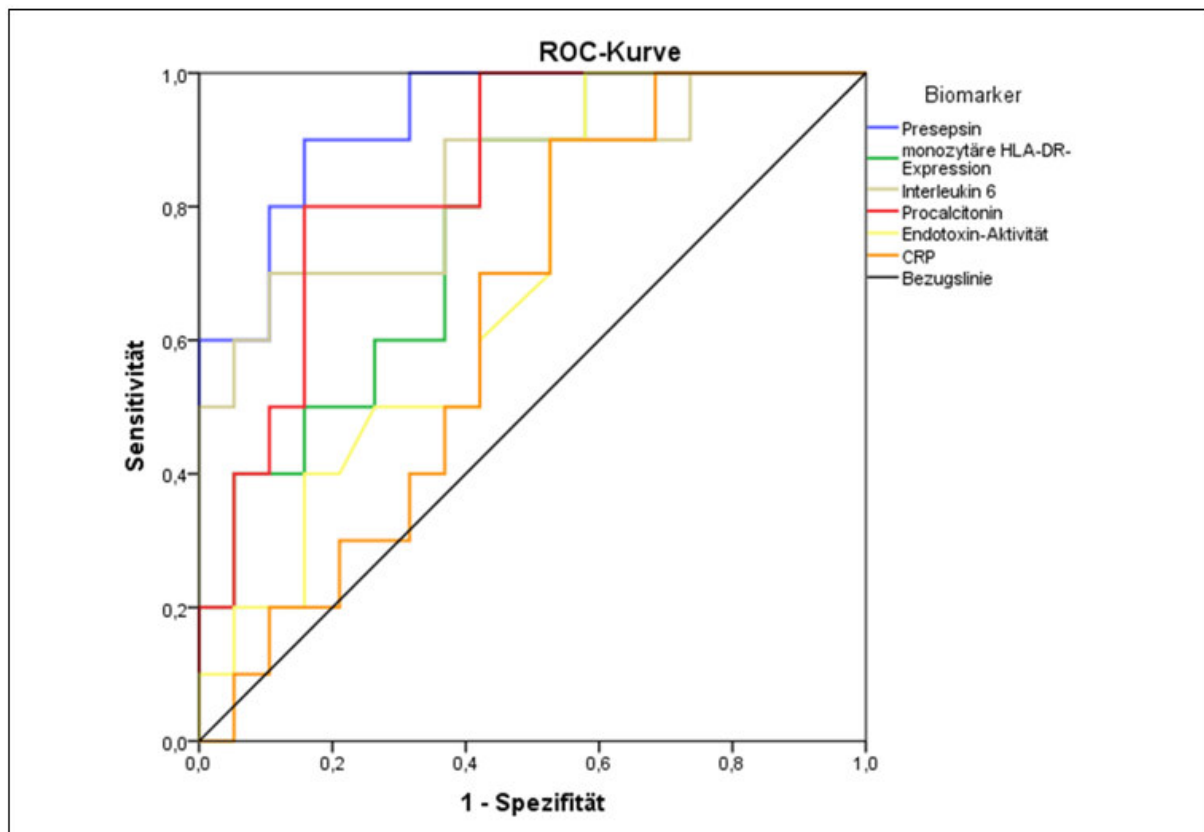


Abb. 44: ROC-Analyse für perioperative Organdysfunktion an Tag 0
Die diagonale Bezugslinie entspräche einem Test ohne prädiktiven Wert (AUC = 0,5).

In den ROC-Analysen zur Vorhersage einer perioperativen Organdysfunktion verfügt Presepsin präoperativ über die höchste AUC (0,93; Abb. 44). Es folgen PCT (AUC 0,85), IL-6 (AUC 0,84), mHLA-DR-Expression (AUC 0,77), EA (AUC 0,69) und CRP (AUC 0,64). Bei einem Cutoff von 1200pg/ml kommt Presepsin auf eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 89,5%. Bei einer Prävalenz an perioperativer Organdysfunktion von 38,7% in der studierten Patientenpopulation resultieren ein positiver prädiktiver Wert von 82,9% und ein negativer prädiktiver Wert von 87,7%. PCT zeigt bei einem Cutoff von 1ng/ml eine Sensitivität von ebenfalls 80% und eine Spezifität von 84,2% (PPW 76,2%, NPW 84,2%). Interleukin 6 verfügt bei einem Cutoff von 900pg/ml über eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 89,5% (PW 80,9%, NPW 82,6%). mHLA-DR-Expression (Cutoff 20%, Sensitivität 80%, Spezifität 63,2%, PPW 57,8%, NPW 83,4%), Endotoxin-Aktivität (Cutoff 0,46RLU, Sensitivität 50%, Spezifität 73,7%, PPW 54,6%, NPW 70,1%) und CRP (Cutoff 10,5mg/dl, Sensitivität 70%, Spezifität 57,9%, PPW 51,2%, NPW 75,4%) verfügen über geringere kombinierte Sensitivitäten und Spezifitäten.

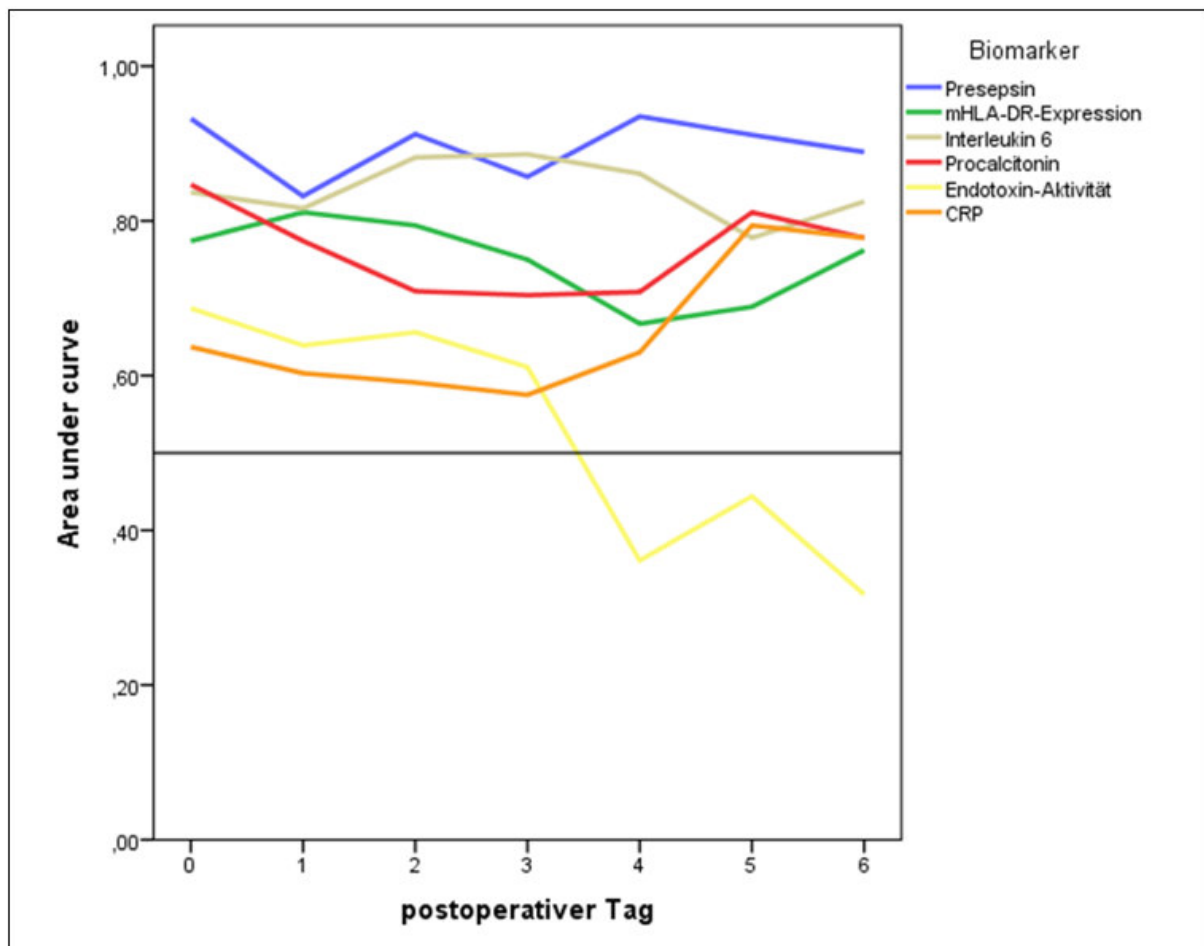


Abb. 45: AUCs der ROC-Analysen für perioperative Organdysfunktion im Zeitverlauf
Die Bezugslinie bei AUC = 0,5 dient als Referenz.

Betrachtet man die Area under curve der ROC-Analysen für perioperative Organdysfunktion im Zeitverlauf (Abb. 45, Tab. 15), so fällt auf, dass Presepsin mit Ausnahme von Tag 3 stets über die höchste AUC verfügt. An Tag 3 weist IL-6 die höchste AUC auf. Der diagnostische Wert von CRP nimmt im Zeitverlauf zu, der der Endotoxin-Aktivität ab.

Tab. 15: ROC AUCs für perioperative Organdysfunktion

	postoperativer Tag						
	0	1	2	3	4	5	6
Presepsin	0,93	0,83	0,91	0,86	0,94	0,91	0,89
mHLA-DR-Expression	0,77	0,81	0,79	0,75	0,67	0,69	0,76
Interleukin 6	0,84	0,82	0,88	0,89	0,86	0,78	0,83
Procalcitonin	0,85	0,77	0,71	0,70	0,71	0,81	0,78
Endotoxin-Aktivität	0,69	0,64	0,66	0,61	0,36	0,44	0,32
CRP	0,64	0,60	0,59	0,58	0,63	0,79	0,78

Der jeweils höchste Wert für die AUC pro Tag ist fett dargestellt.
Am wenigsten prädiktiv ist ein Test mit einer AUC von 0,50.

4.6 Korrelation mit der Erkrankungsschwere (SOFA-Score)

Im folgenden Kapitel wird der Zusammenhang zwischen der Schwere des Erkrankungszustands der Patienten und der Höhe der Biomarkerkonzentrationen im Blut untersucht. Die Erkrankungsschwere wird dabei über den Sequential organ failure assessment- Score (SOFA-Score) gemessen. Der statistische Zusammenhang wird über den Spearman-Korrelationskoeffizienten dargestellt.

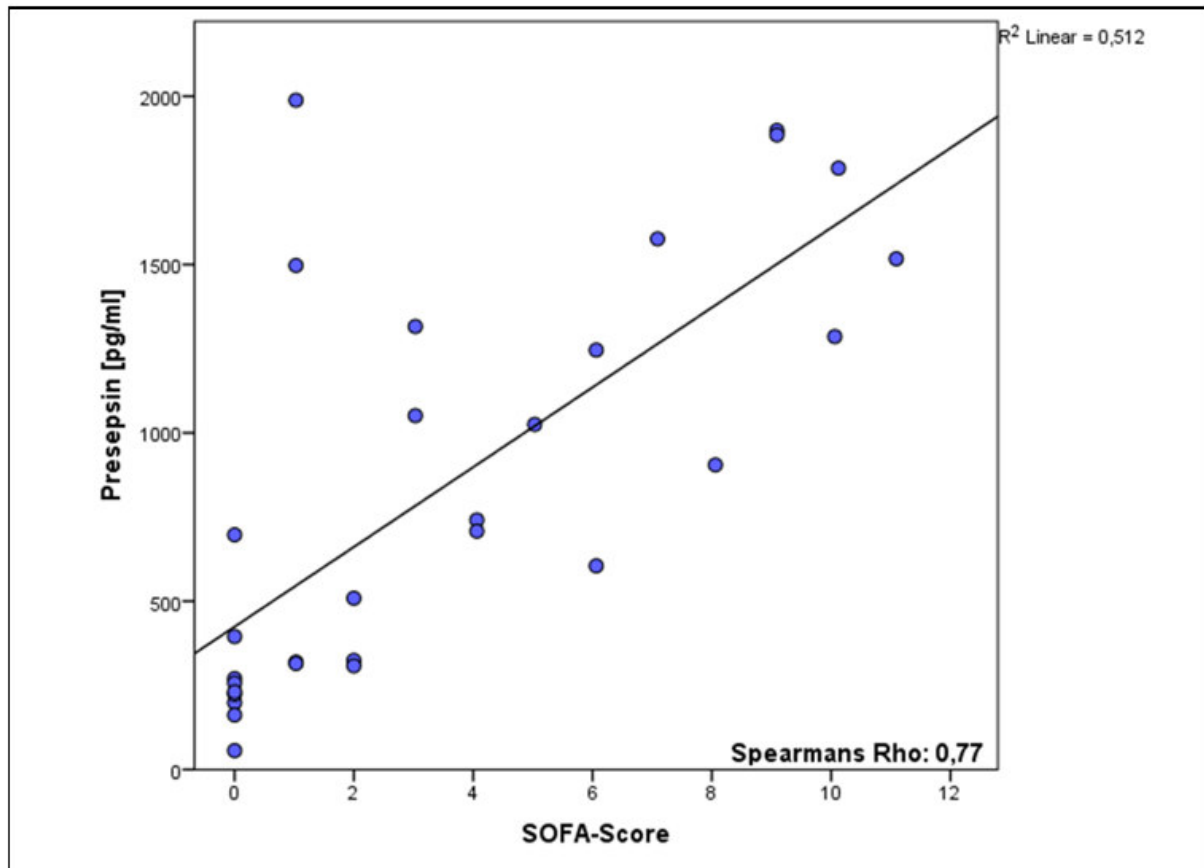


Abb. 46: Abhängigkeit zwischen Presepsin und SOFA-Score an Tag 0

In den Abbildungen 46 bis 51 ist der Zusammenhang zwischen dem SOFA-Score und den einzelnen Biomarkern zum präoperativen Zeitpunkt dargestellt. Die Darstellung von IL-6 und PC erfolgt logarithmiert. Zwischen SOFA-Score und Presepsin, IL-6, PCT, EA und CRP findet sich ein positiver Zusammenhang. Die stärkste Korrelation weisen dabei SOFA-Score und Presepsinkonzentration auf (Spearman-Korrelationskoeffizient 0,77), gefolgt von PCT (Spearman's Rho 0,72) und IL-6 (Spearman's Rho 0,64). Zwischen SOFA-Score und mHLA-DR-Expression findet sich eine negative Korrelation. Der Spearman-Korrelationskoeffizient beträgt -0,50.

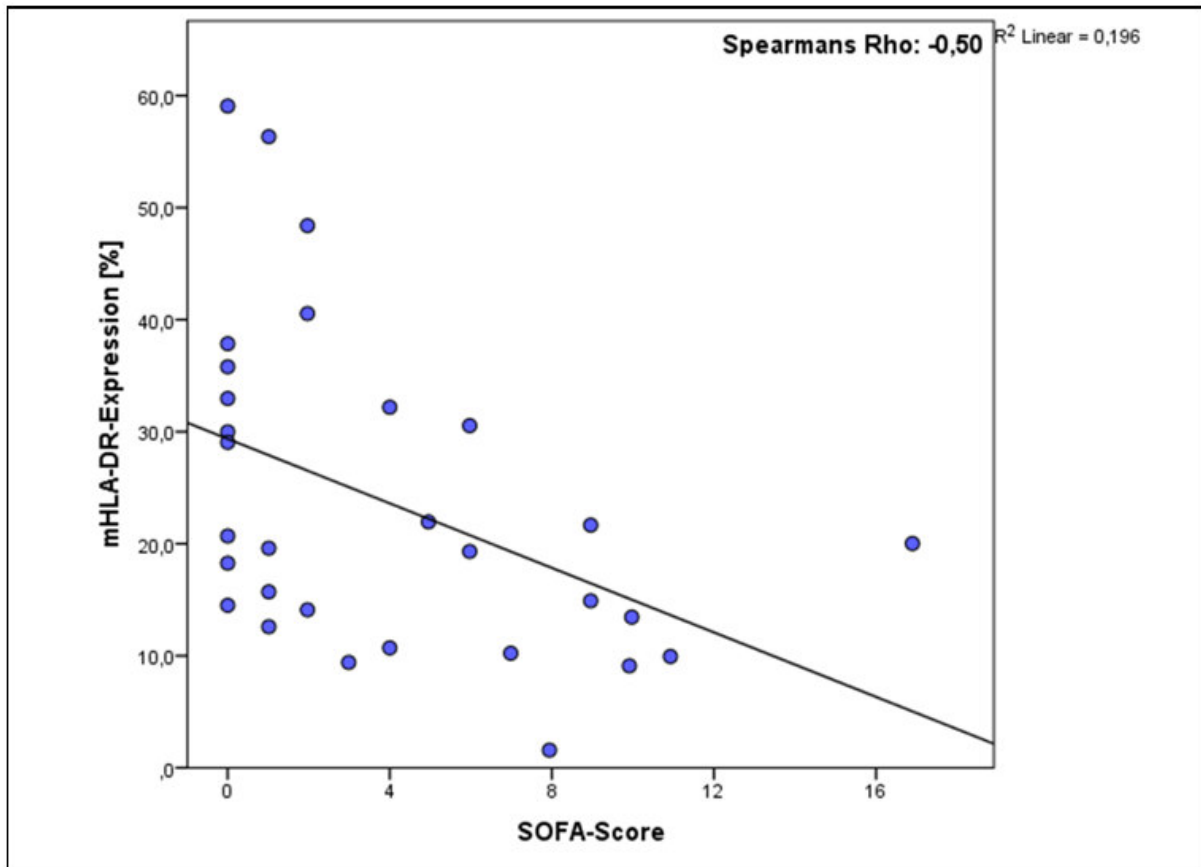


Abb. 47: Abhängigkeit zwischen mHLA-DR-Expression und SOFA-Score an Tag 0

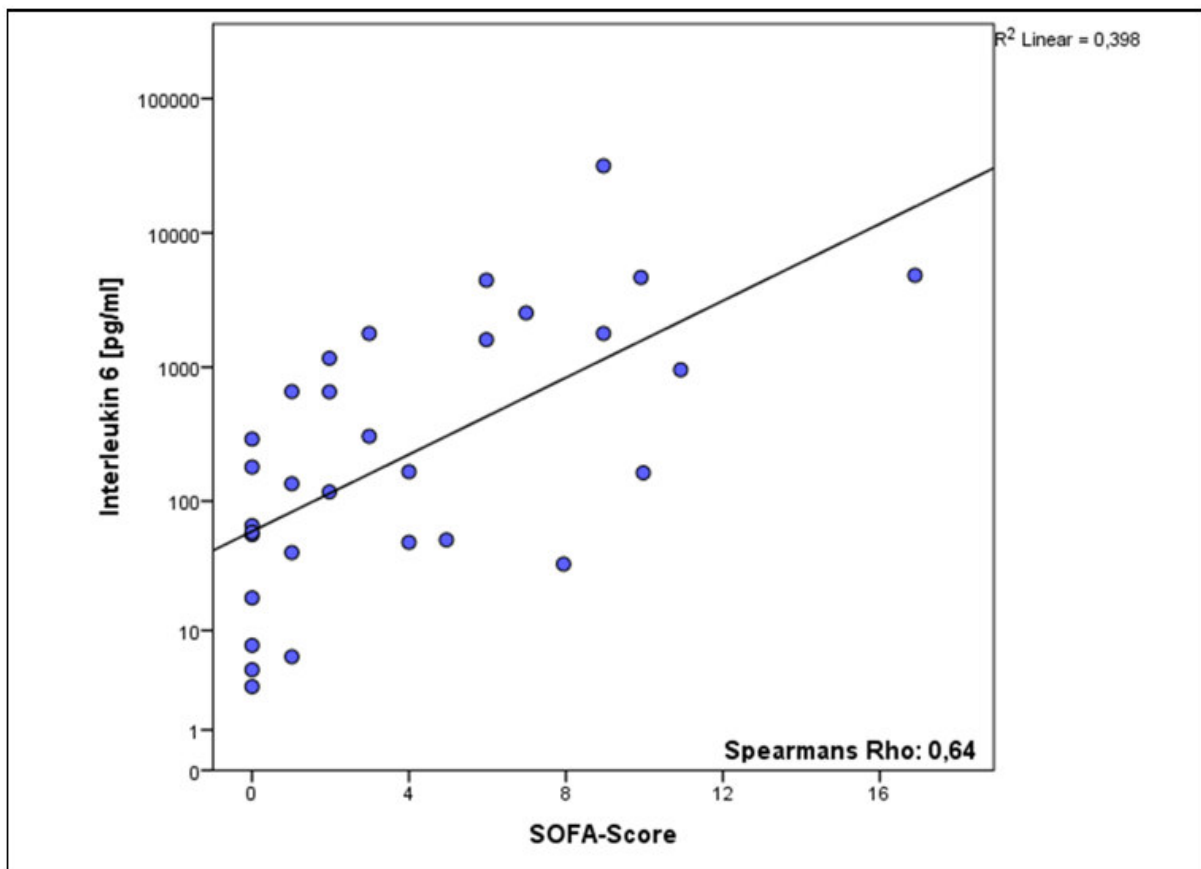


Abb. 48: Abhängigkeit zwischen Interleukin 6 und SOFA-Score an Tag 0

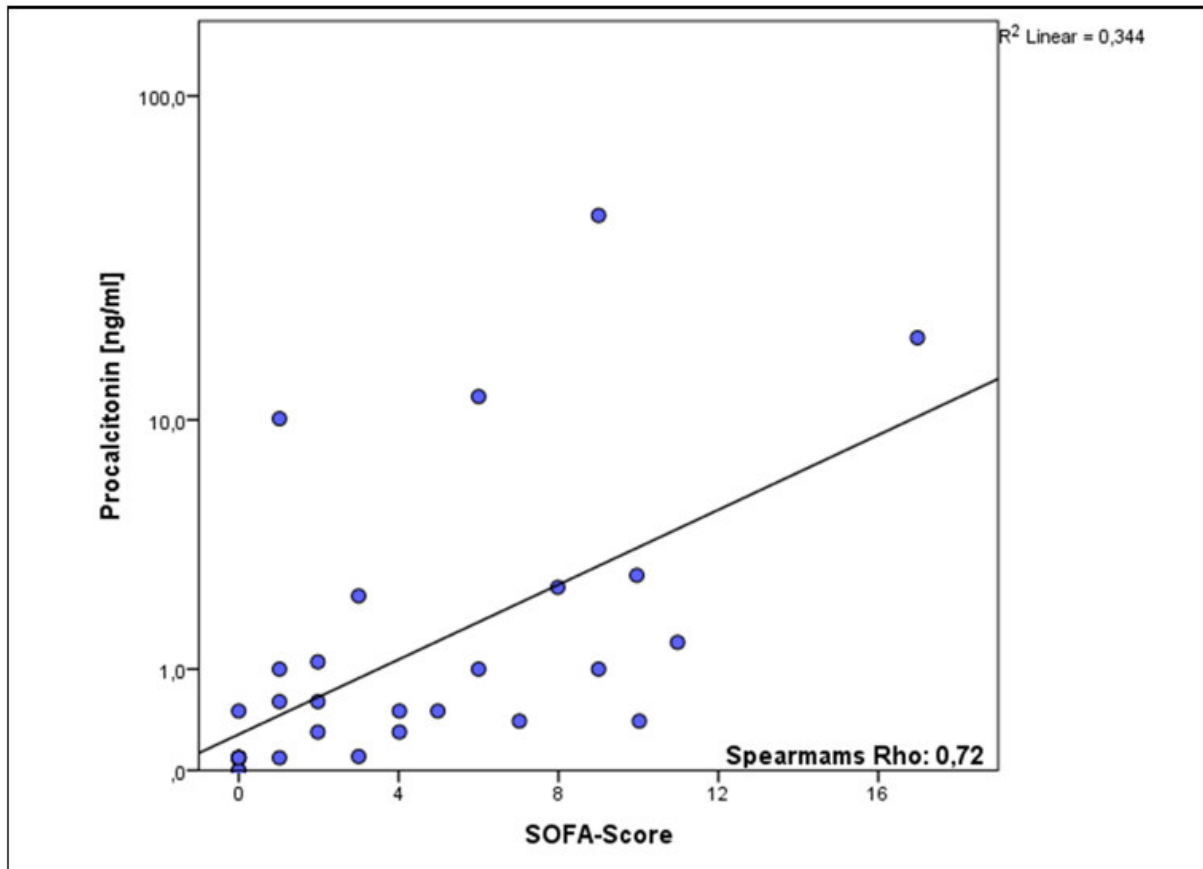


Abb. 49: Abhängigkeit zwischen Procalcitonin und SOFA-Score an Tag 0

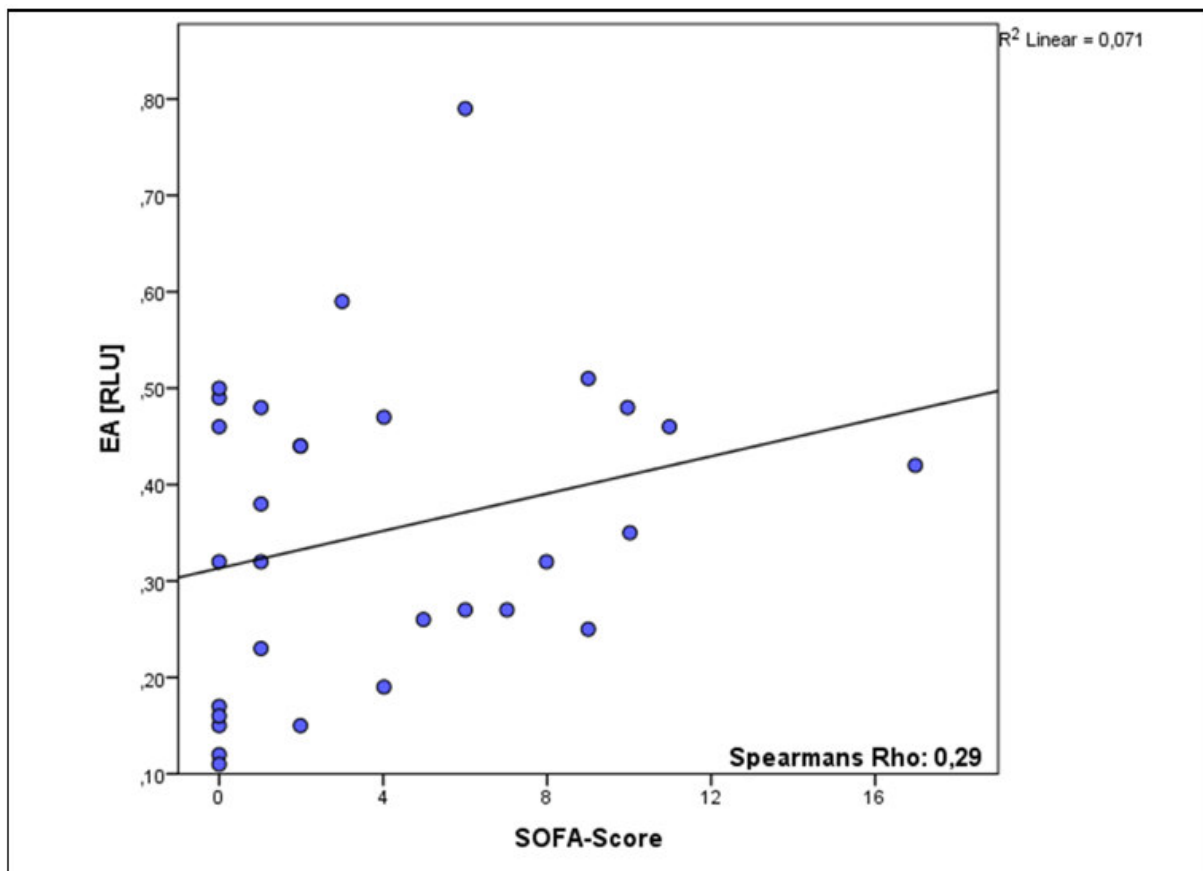


Abb. 50: Abhängigkeit zwischen Endotoxin-Aktivität und SOFA-Score an Tag 0

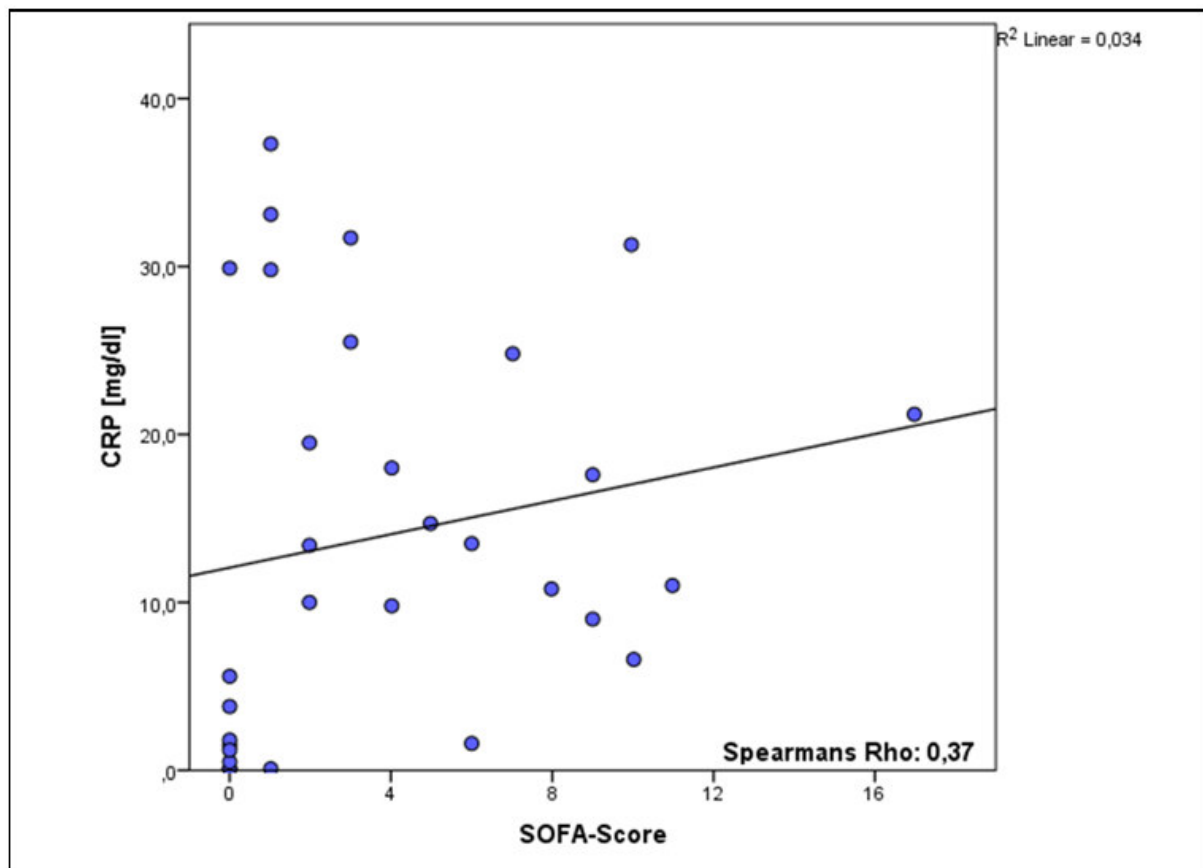


Abb. 51: Abhängigkeit zwischen CRP und SOFA-Score an Tag 0

Tabelle 16 und Abbildung 52 geben einen Überblick über die Spearman-Korrelationskoeffizienten der einzelnen Biomarker im Zeitverlauf. An den Tagen 0, 1, 4, 5 und 6 ist der Zusammenhang zwischen SOFA-Score und Presepsinkonzentration am stärksten ausgeprägt (Spearman's Rho 0,77/0,74/0,65/0,77/0,71), lediglich an den Tagen 2 und 3 ist die Korrelation zwischen SOFA-Score und IL-6-Konzentration stärker (Spearman's Rho 0,80 bzw. 0,53). Während die Korrelation zwischen SOFA-Score und Presepsin relativ konstant hoch ist, ist bei den anderen eher ein Abfall der Stärke der Korrelation im Zeitverlauf zu beobachten. Am stärksten ist dies bei Procalcitonin zu beobachten. Liegt der Spearman-Korrelationskoeffizient für PCT präoperativ noch bei rund 0,72, so liegt er am zweiten postoperativen Tag nur noch bei rund 0,34 und verfehlt damit die statistische Signifikanz. Die Endotoxin-Aktivität weist als einziger Biomarker zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation mit dem SOFA-Score auf.

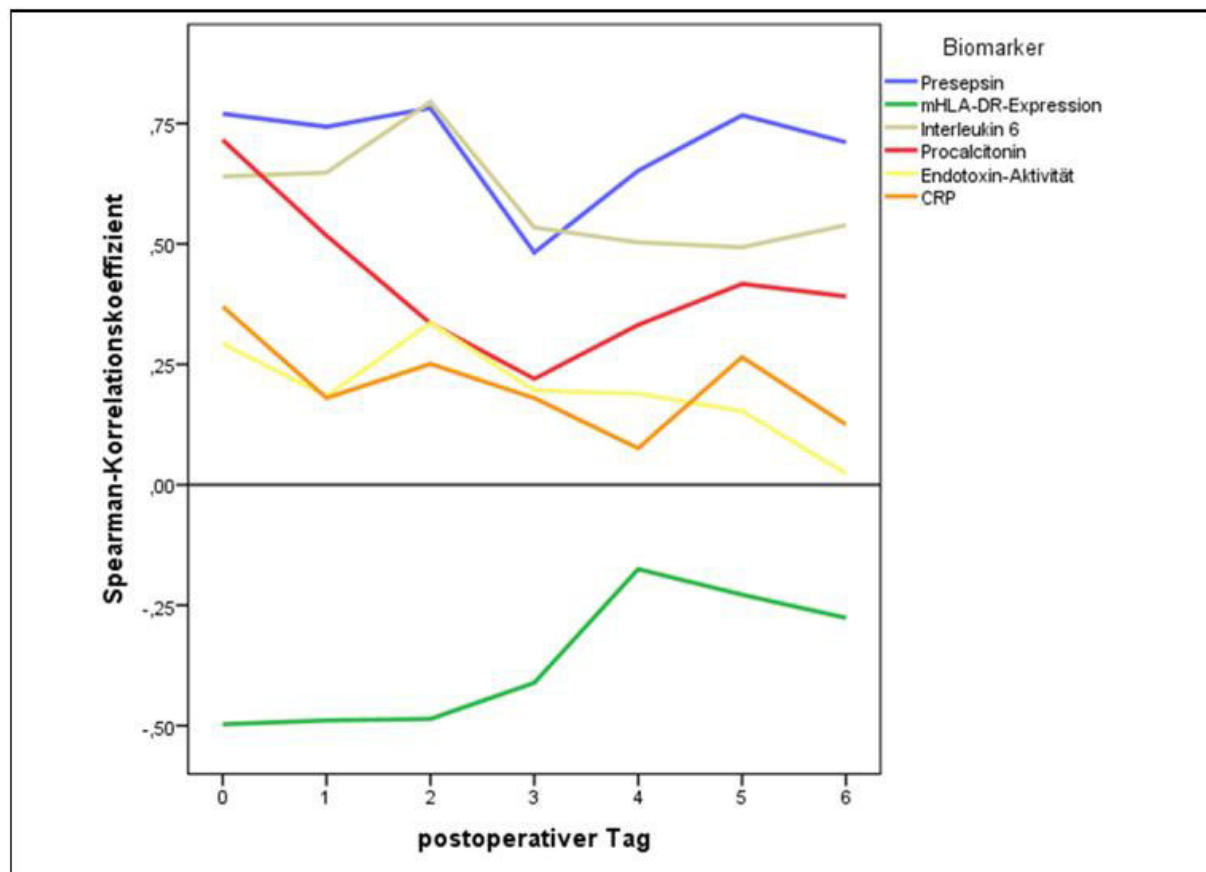


Abb. 52: Korrelation zwischen Biomarkern und SOFA-Score im Zeitverlauf

Tab. 16: Spearman-Korrelation Biomarker mit SOFA-Score

		Tag						
		0	1	2	3	4	5	6
Presepsin	Spearman's Rho	0,77**	0,74**	0,78**	0,48*	0,65*	0,77*	0,71*
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01
mHLA-DR-Expression	Spearman's Rho	-0,50**	-0,49**	-0,49**	-0,41*	-0,18	-0,23	-0,28
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	0,43	0,32	0,27
Interleukin 6	Spearman's Rho	0,64**	0,65**	0,80**	0,53**	0,51*	0,49*	0,54*
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05
Procalcitonin	Spearman's Rho	0,72**	0,52**	0,34	0,22	0,33	0,42	0,39
	p	<0,01	<0,01	0,07	0,27	0,11	0,05	0,10
Endotoxin-Aktivität	Spearman's Rho	0,29	0,18	0,34	0,20	0,19	0,15	0,02
	p	0,12	0,33	0,08	0,34	0,38	0,52	0,93
CRP	Spearman's Rho	0,37*	0,18	0,25	0,18	0,08	0,27	0,13
	p	<0,05	0,33	0,18	0,37	0,72	0,23	0,61

**: p<0,01; *: p<0,05

4.7 Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltsdauer

Im folgenden Kapitel werden die Biomarker auf ihren prognostischen Wert in Bezug auf die Vorhersage von Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltsdauer hin untersucht. Auch hier wird als Maß für den Zusammenhang zwischen Biomarker und der jeweiligen Aufenthaltsdauer der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet. Bei Patienten, die bereits mehr als einen Tag präoperativ im Krankenhaus lagen, wurde für die Berechnung von Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltsdauer der präoperative Tag als Starttag festgelegt und die vorherigen Tage ignoriert. Für die Berechnung der Korrelationen an den postoperativen Tagen wurde jeweils die ab dem jeweiligen Tag verbleibende Aufenthaltsdauer verwendet. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus lag bei 21,8 Tagen, wobei die früheste Entlassung am zweiten postoperativen Tag erfolgte. Die mittlere Intensivstationsaufenthaltsdauer betrug 9,3 Tage. Berücksichtigt man nur die Patienten, die auf Intensivstation lagen, betrug die mittlere Verweildauer auf Intensivstation 26,2 Tage.

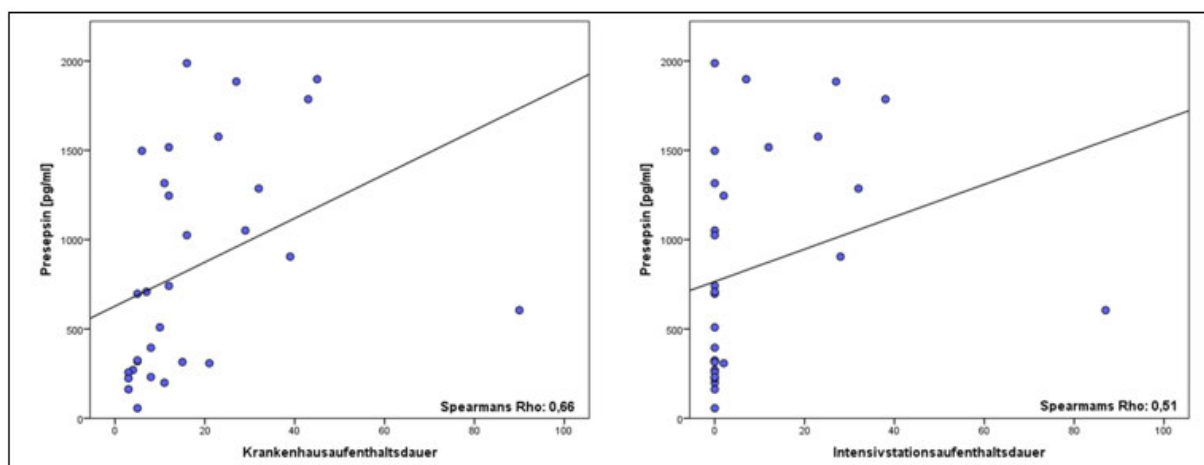


Abb. 53: Abhängigkeit zwischen Presepsin an Tag 0 und KH- und ITS-Aufenthaltsdauer

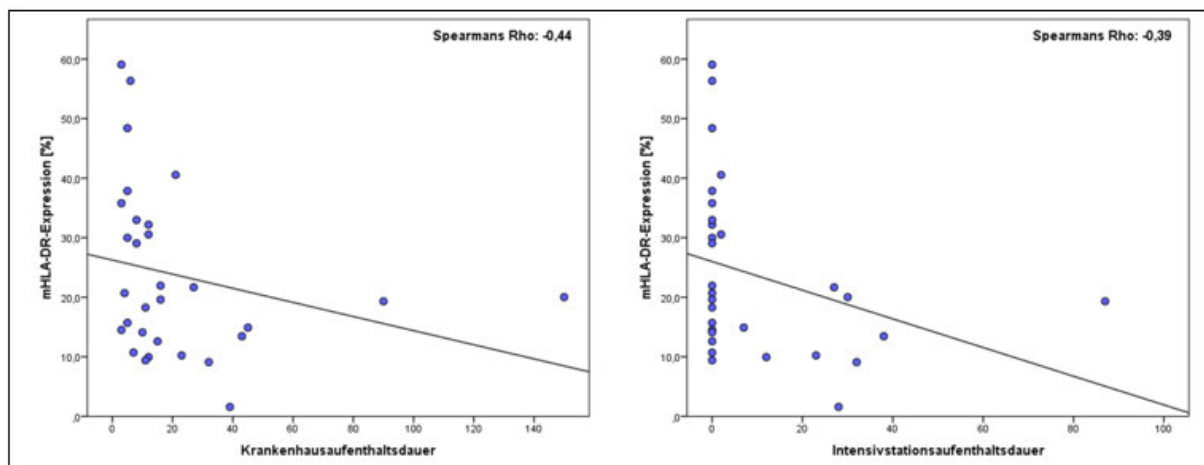


Abb. 54: Abhängigkeit zwischen mHLA-DR-Expression an Tag 0 und KH- und ITS-Aufenthaltsdauer

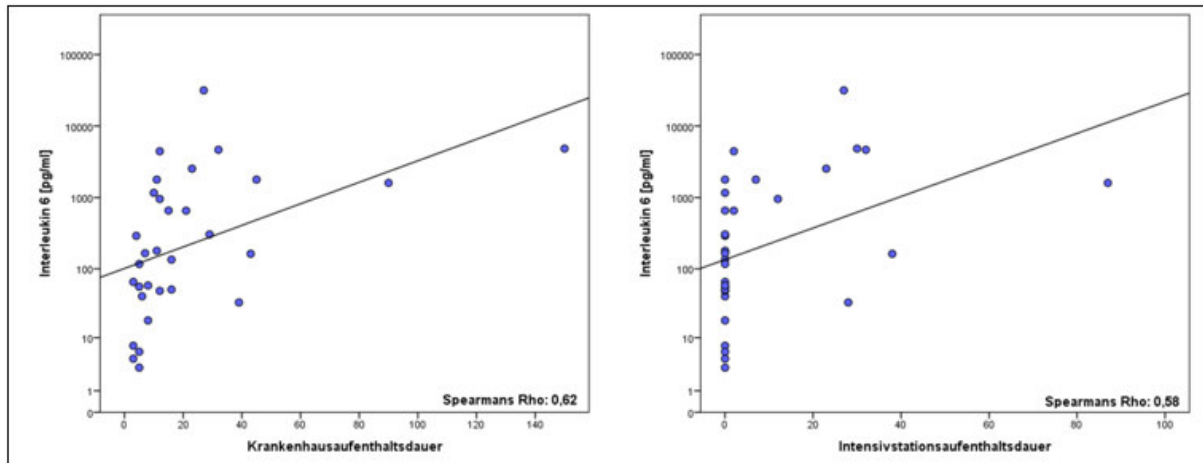


Abb. 55: Abhängigkeit zwischen IL-6 an Tag 0 und KH- und ITS-Aufenthaltsdauer

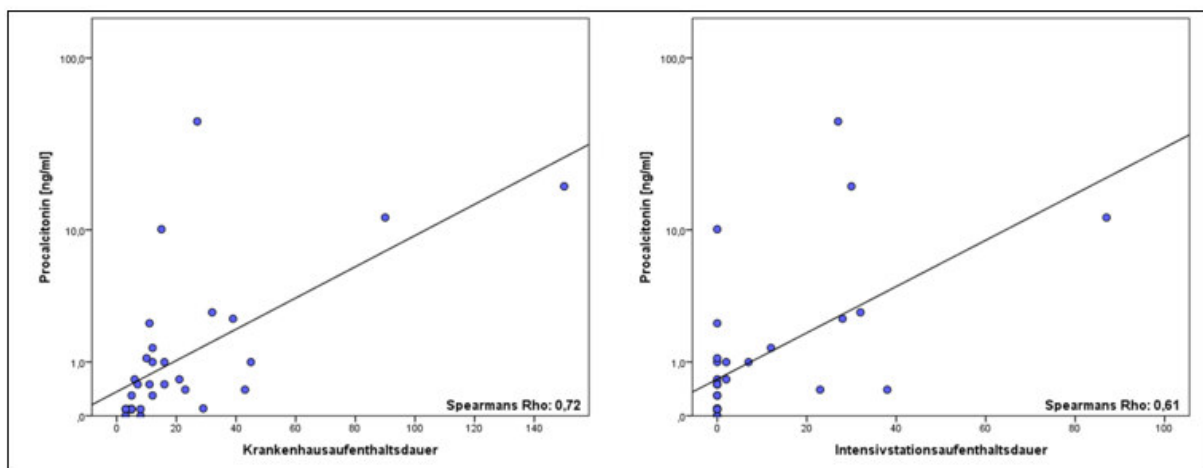


Abb. 56: Abhängigkeit zwischen PCT an Tag 0 und KH- und ITS-Aufenthaltsdauer

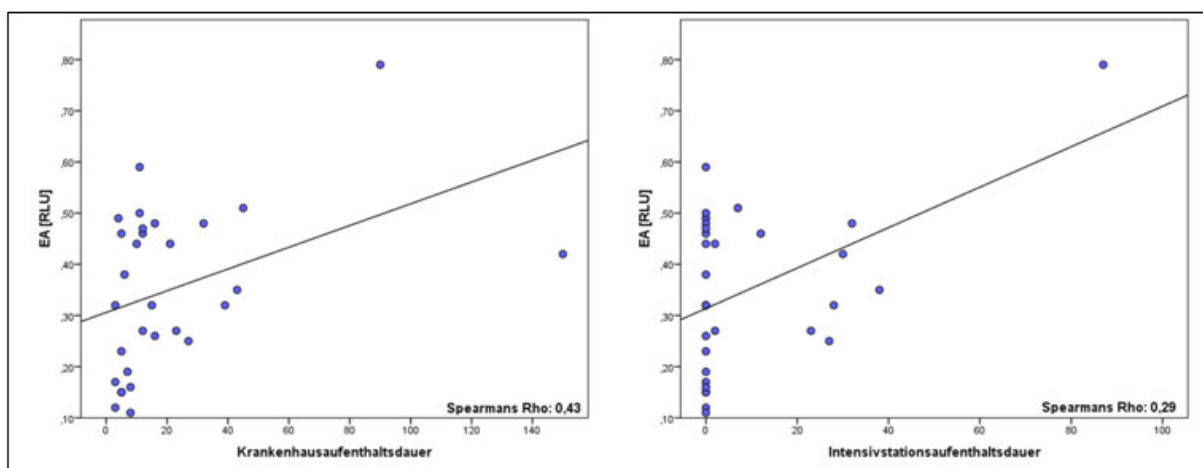


Abb. 57: Abhängigkeit zwischen Endotoxin-Aktivität an Tag 0 und KH- und ITS-Aufenthaltsdauer

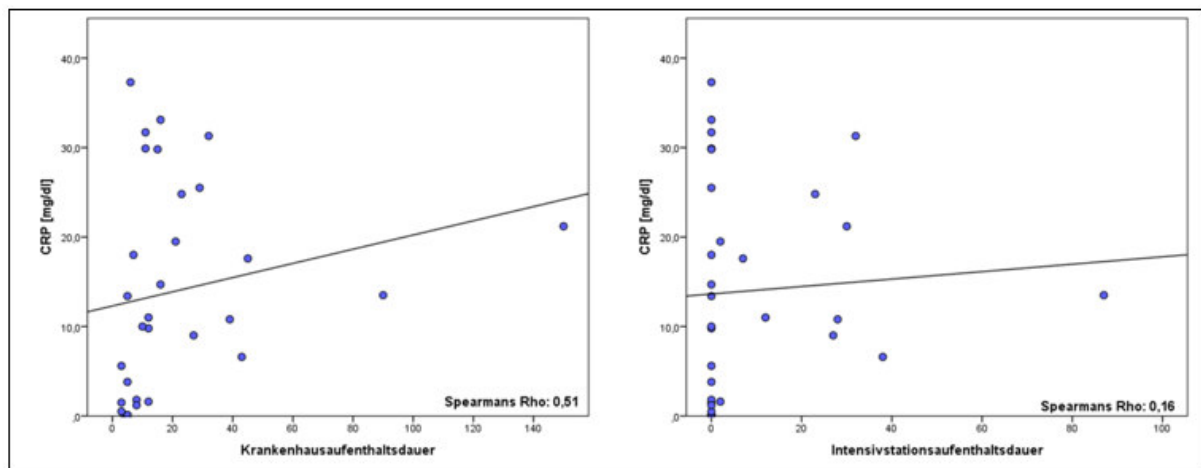


Abb. 58: Abhängigkeit zwischen CRP an Tag 0 und KH- und ITS-Aufenthaltsdauer

Wie den Abbildungen 53 bis 58 zu entnehmen ist, ist der prognostische Wert der präoperativen Biomarkerkonzentrationen in Bezug auf die Krankenhaus (KH)-Aufenthaltsdauer insgesamt höher als in Bezug auf die Intensivstations (ITS)-Aufenthaltsdauer. Für beide Endpunkte besitzt präoperativ Procalcitonin den höchsten Vorhersagewert (Spearman's Rho 0,72 respektive 0,61), gefolgt von Presepsin (Spearman's Rho 0,66 bzw. 0,51) und IL-6 (Spearman's Rho 0,62 respektive 0,58). Die mHLA-DR-Expression zeigt eine inverse Korrelation mit beiden Endpunkten (Spearman's Rho -0,44 bzw. -0,39).

Im Zeitverlauf (Abb. 59/60, Tab. 17/18) zeigt sich, dass die Stärke der Korrelation zur KH- bzw. ITS-Aufenthaltsdauer für Presepsin, IL-6 und PCT stabiler ist, als die von mHLA-DR-Expression, EA und CRP. Zwar nimmt auch für die drei erstgenannten die Korrelation im Zeitverlauf leicht ab, dieser Abfall ist jedoch weniger stark ausgeprägt als z.B. für die Endotoxin-Aktivität. Für die EA betrug der Spearman's Rho für die KH-Aufenthaltsdauer an Tag 0 0,43 ($p < 0,05$), an Tag 5 nur noch 0,04 ($p = 0,88$). IL-6 zeigt sowohl für die KH-, als auch für die ITS-Aufenthaltsdauer jeweils an vier Tagen den höchsten Korrelationskoeffizienten, gefolgt von PCT (jeweils zweimal) und Presepsin (je einmal).

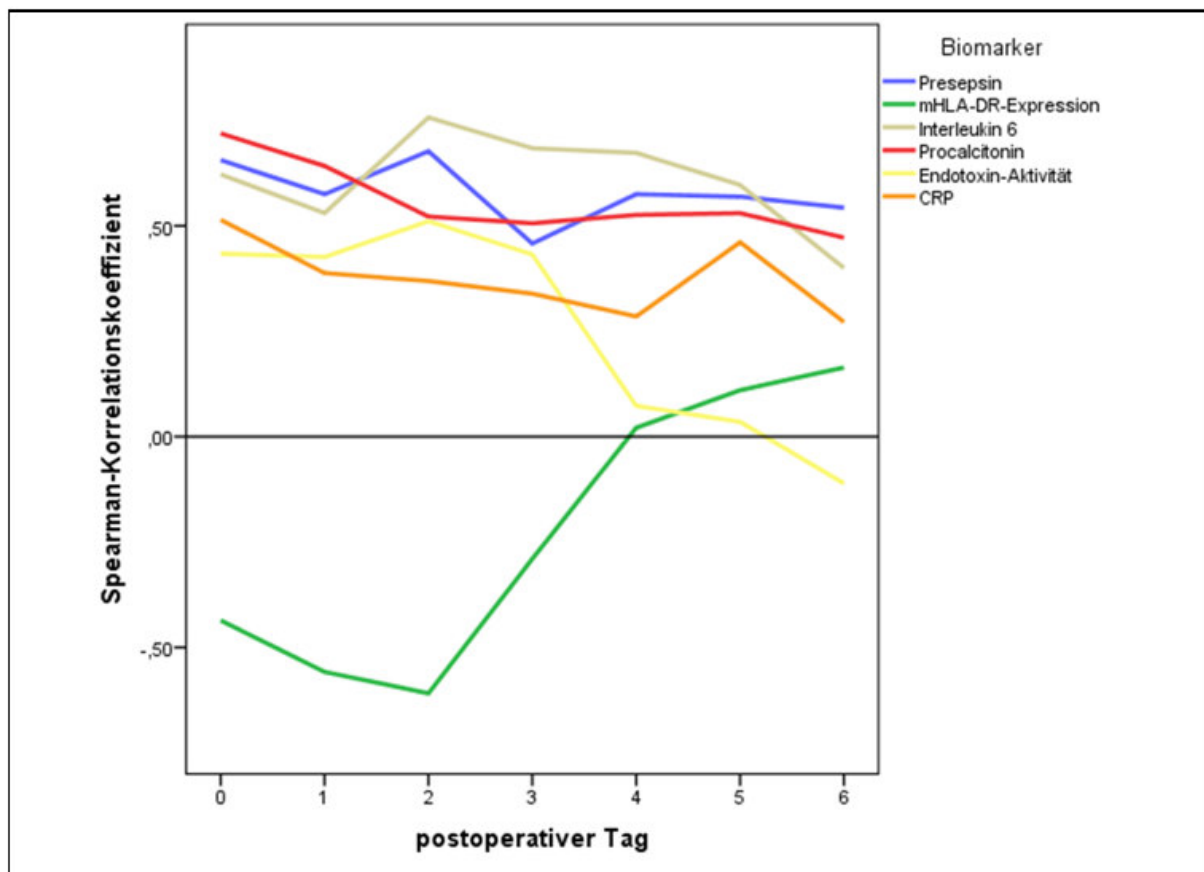


Abb. 59: Korrelation zwischen Biomarkern und KH-Aufenthaltsdauer im Zeitverlauf

Tab. 17: Spearman-Korrelation Biomarker mit KH-Aufenthaltsdauer

		Tag						
		0	1	2	3	4	5	6
Presepsin	Spearman's Rho	0,66**	0,58**	0,68**	0,46*	0,58**	0,57**	0,54*
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
mHLA-DR-Expression	Spearman's Rho	-0,44*	-0,56**	-0,61**	-0,29	0,02	0,11	0,16
	p	<0,05	<0,01	<0,01	0,16	0,93	0,64	0,52
Interleukin 6	Spearman's Rho	0,62**	0,53**	0,77**	0,68**	0,67**	0,60**	0,40
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,09
Procalcitonin	Spearman's Rho	0,72**	0,64**	0,52**	0,51**	0,53**	0,53*	0,47*
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05
Endotoxin-Aktivität	Spearman's Rho	0,43*	0,43*	0,51**	0,43*	0,07	0,04	-0,11
	p	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	0,73	0,88	0,67
CRP	Spearman's Rho	0,51**	0,39*	0,37*	0,34	0,29	0,46*	0,27
	p	<0,01	<0,05	<0,05	0,08	0,17	<0,05	0,26

**: p<0,01; *: p<0,05

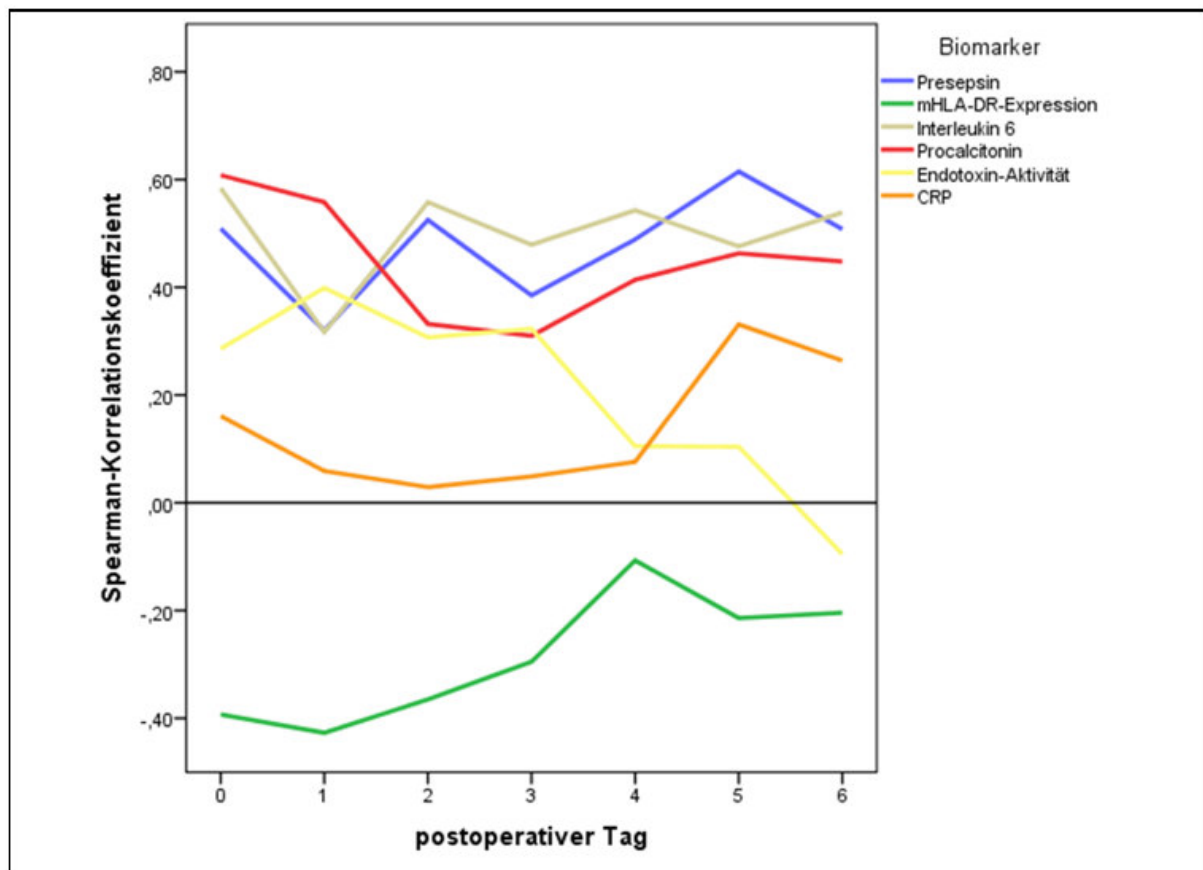


Abb. 60: Korrelation zwischen Biomarkern und ITS-Aufenthaltsdauer im Zeitverlauf

Tab. 18: Spearman-Korrelation Biomarker mit ITS-Aufenthaltsdauer

		Tag						
		0	1	2	3	4	5	6
Presepsin	Spearman's Rho	0,51**	0,32	0,53**	0,39	0,49*	0,62**	0,51*
	p	<0,01	0,09	<0,01	0,05	<0,05	<0,01	<0,05
mHLA-DR-Expression	Spearman's Rho	-0,39*	-0,43*	-0,37	-0,30	-0,11	-0,22	-0,20
	p	<0,05	<0,05	0,06	0,15	0,35	0,35	0,42
Interleukin 6	Spearman's Rho	0,58**	0,32	0,56**	0,48*	0,54**	0,48*	0,54*
	p	<0,01	0,08	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05
Procalcitonin	Spearman's Rho	0,61**	0,56**	0,33	0,31	0,41*	0,46*	0,45
	p	<0,01	<0,01	0,07	0,12	<0,05	<0,05	0,06
Endotoxin-Aktivität	Spearman's Rho	0,29	0,40*	0,31	0,32	0,11	0,10	-0,10
	p	0,13	<0,05	0,11	0,11	0,63	0,66	0,72
CRP	Spearman's Rho	0,16	0,06	0,03	0,05	0,08	0,33	0,26
	p	0,39	0,75	0,89	0,81	0,72	0,13	0,28

**: p<0,01; *: p<0,05

4.8 Reinterventionspflichtige Komplikationen

Im folgenden Kapitel werden die Biomarker auf ihren diagnostischen Wert in Bezug auf Komplikationen, die eine Reoperation oder Reintervention nötig machen, hin untersucht. Gewertet wurden Reoperationen bis einschließlich des vierzehnten postoperativen Tages, da in diesem Zeitraum die meisten Komplikationen auftreten.^[83, 84] Auch für alle Patienten innerhalb des Studienkollektivs trat zumindest die jeweils erste reinterventionspflichtige Komplikation innerhalb der ersten zwei Wochen auf, sodass alle Patienten entsprechend erfasst wurden. Insgesamt waren bei sieben der eingeschlossenen Patienten Reoperationen oder Reinterventionen nötig, was rund 23% entspricht. Die Letalität in dieser Gruppe betrug 71,4%. Fünf der sieben Patienten benötigten dabei mehr als eine Reoperation. Das Maximum waren drei Reoperationen. Strukturelle Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne reinterventionspflichtige Komplikationen sind in Tabelle 19 aufgelistet.

Tab. 19: Patientendaten in Abhängigkeit von reinterventionspflichtigen Komplikationen		
	Reinterventionspflichtige Komplikationen	
	ja	nein
Anzahl	7 (22,6%)	24 (77,4%)
Geschlecht männlich vs. weiblich	5 (71,4%) vs. 2 (28,6%)	13 (54,2%) vs. 11 (45,8%)
Alter Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	63,8 \pm 19,0 (38 - 90) Jahre	54,1 \pm 21,5 (21 - 84) Jahre
Erkrankung community acquired vs. healthcare associated	6 (85,7%) vs. 1 (14,3%)	7 (29,2%) vs. 17 (71,8%)
Charlson Comorbidity Index Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	5,6 \pm 4,5 (0 - 13) Punkte	2,3 \pm 2,9 (0 - 10) Punkte
SOFA- Score bei Einschluss Mittelwert \pm SD (Min. - Max.)	10,0 \pm 3,5 (6 - 17) Punkte	2,2 \pm 2,6 (0 - 9) Punkte
Aktive Tumorerkrankung	1 (14,3%)	4 (16,7%)
90-Tage-Letalität	5 (71,4%)	0 (0%)

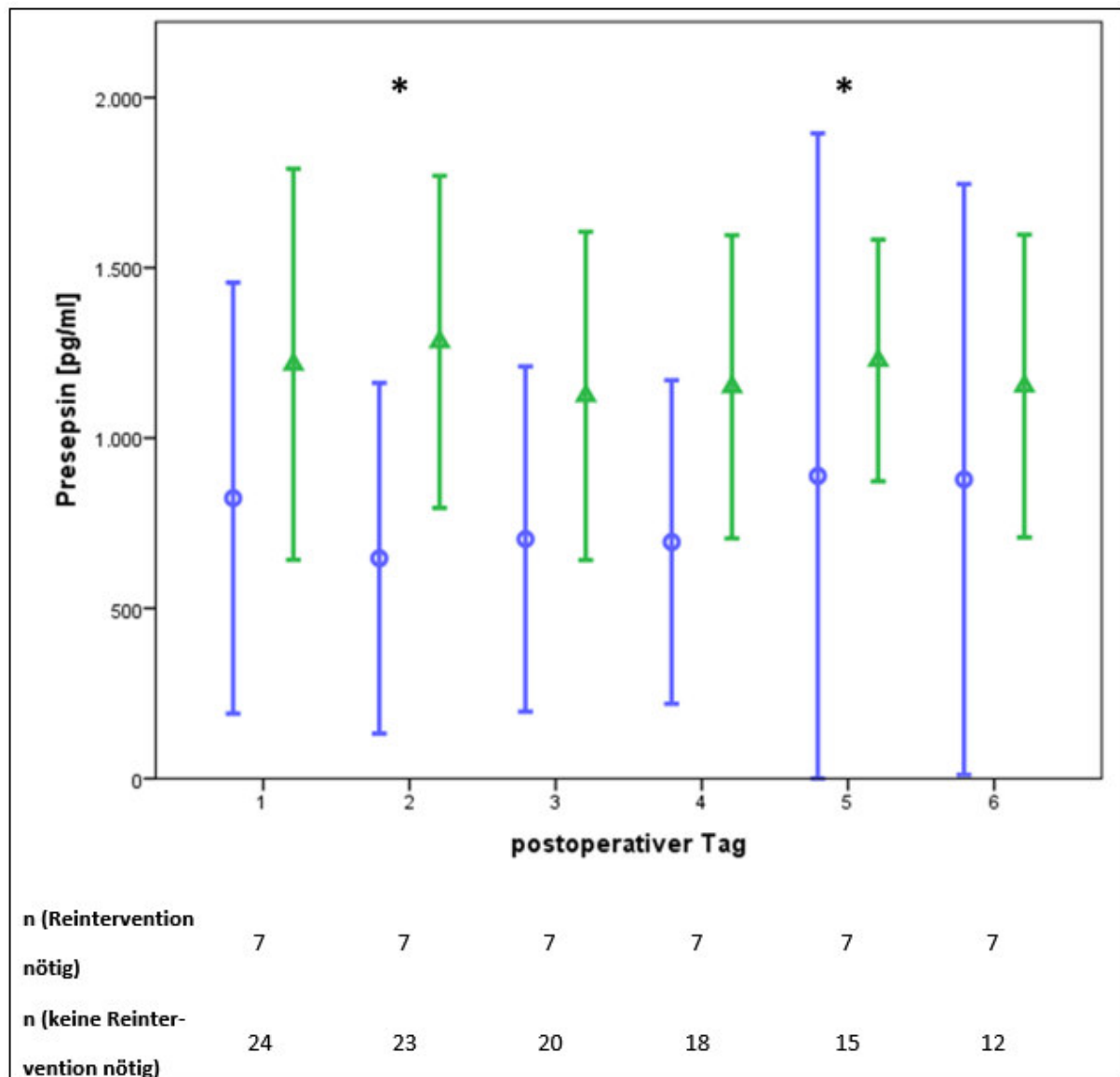


Abb. 61: Presepsin als Marker für reinterventionspflichtige Komplikationen
Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Reintervention nötig; Kreise/blau: keine Reintervention nötig;
**: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Patienten mit operationspflichtigen Komplikationen zeigen an allen postoperativen Tagen höhere Presepsinspiegel als Patienten mit komplikationslosem postoperativen Verlauf. In der Gruppe mit Komplikation bewegen sich die mittleren Presepsin-Spiegel zwischen 1282pg/ml und 1124pg/ml. In der Gruppe ohne Komplikation schwanken die Mittelwerte zwischen 889pg/ml und 647pg/ml. Statistische Signifikanz wird dabei jedoch nur an den Tagen 2 und 5 erreicht.

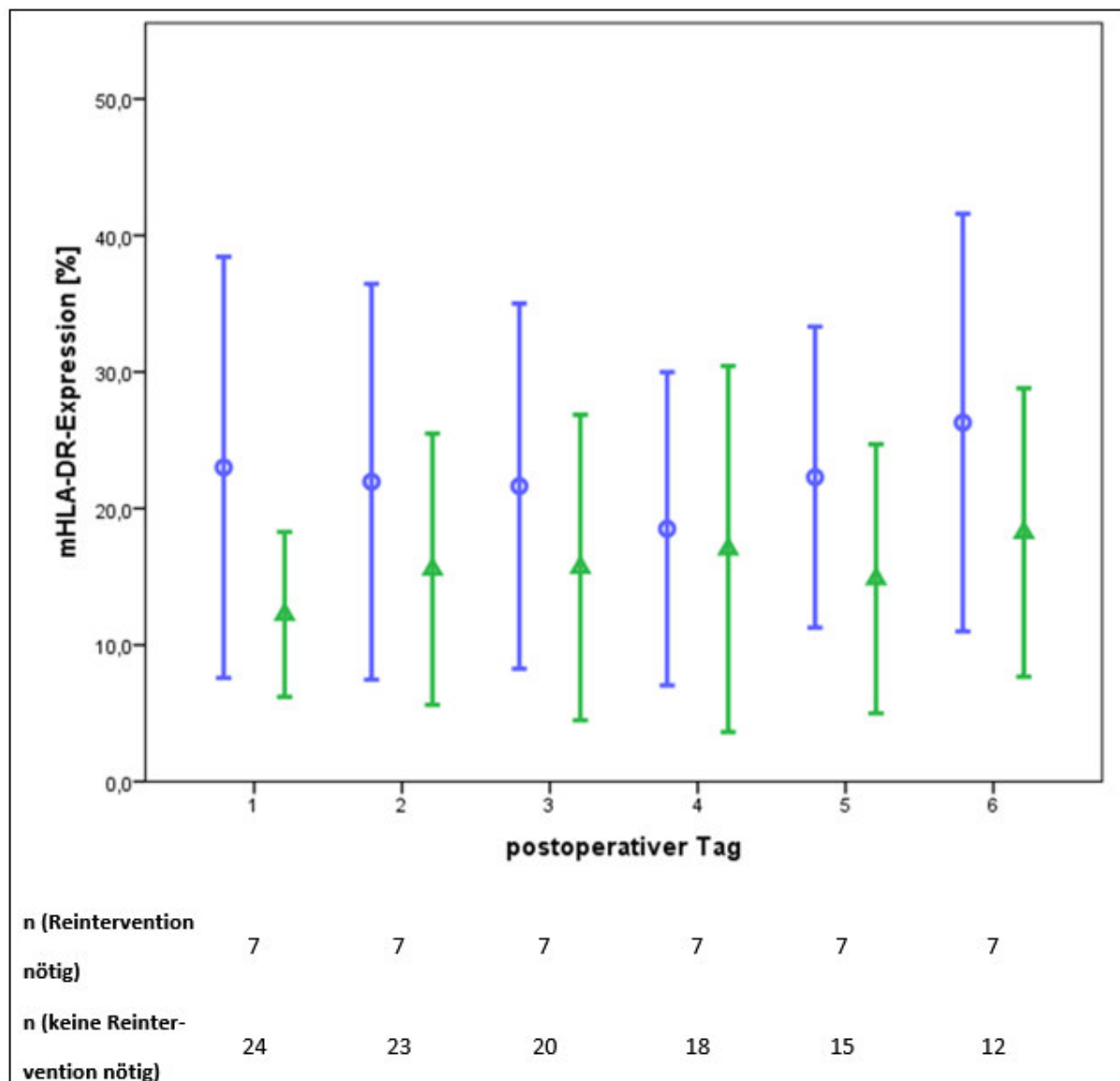


Abb. 62: mHLA-DR-Expression als Marker für reinterventionspflichtige Komplikationen
Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Reintervention nötig; Kreise/blau: keine Reintervention nötig;
**: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Die mHLA-DR-Expression von Patienten mit reinterventionspflichtiger Komplikation ist an allen postoperativen Tagen niedriger als bei Patienten ohne solche Komplikationen. Am größten ist die mittlere Differenz am ersten postoperativen Tag bei einer Differenz von 10,2% (23,0% vs. 12,2%, $p=0,09$). Statistische Signifikanz wird an keinem Tag erreicht.

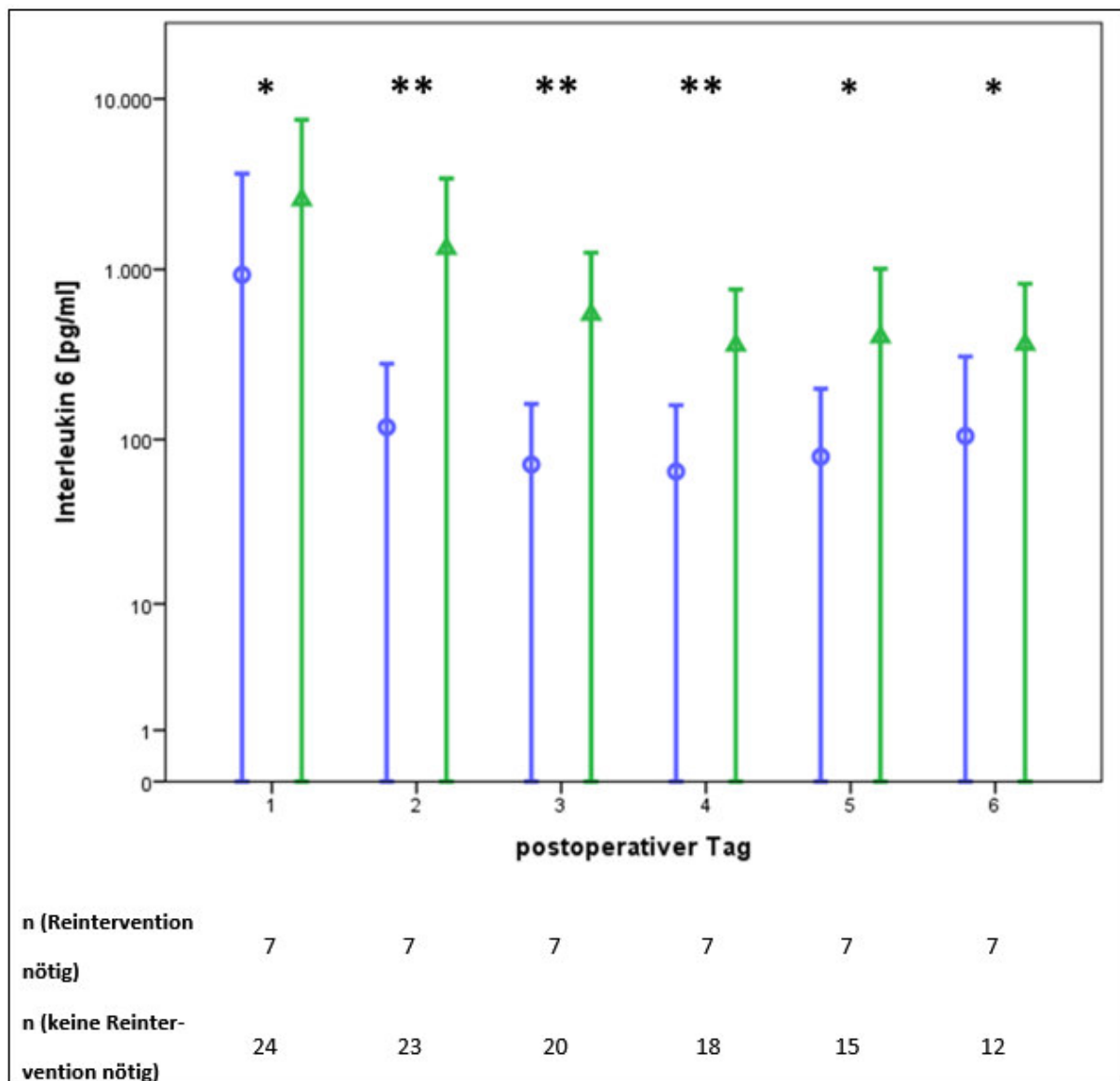


Abb. 63: Interleukin 6 als Marker für reinterventionspflichtige Komplikationen
Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Reintervention nötig; Kreise/blau: keine Reintervention nötig;
**: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Patienten mit reinterventionspflichtiger Komplikation weisen an jedem Tag im postoperativen Beobachtungszeitraum signifikant höhere Interleukin 6-Konzentrationen auf als Patienten mit komplikationslosem Verlauf. Der größte absolute Unterschied besteht dabei am ersten postoperativen Tag (2559pg/ml vs. 930pg/ml, $p < 0,05$), der größte relative Unterschied an Tag 2 (1324pg/ml vs. 118pg/ml, $p < 0,01$). Die Fehlerbalken sind am unteren Rand abgeschnitten.

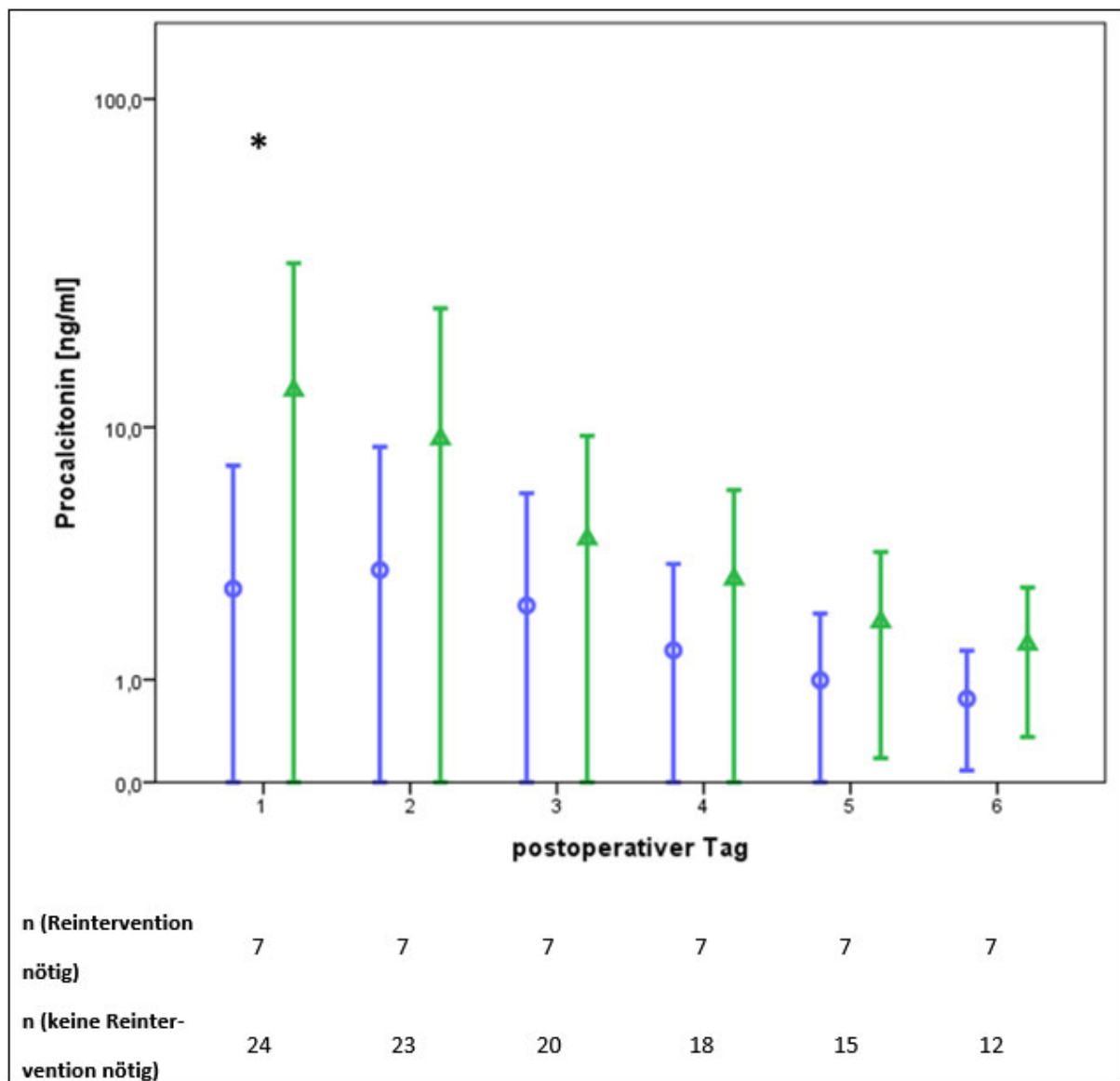


Abb. 64: Procalcitonin als Marker für reinterventionspflichtige Komplikationen
 Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Reintervention nötig; Kreise/blau: keine Reintervention nötig;
 **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Procalcitonin weist zu jedem Zeitpunkt im beobachteten postoperativen Verlauf bei Patienten mit Komplikation höhere Werte auf. Statistisch signifikant ist dieser Unterschied jedoch nur an Tag 1. Hier ist sowohl die absolute als auch die relative Differenz am größten (13,1ng/ml vs. 2,7ng/ml, $p < 0,05$). Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

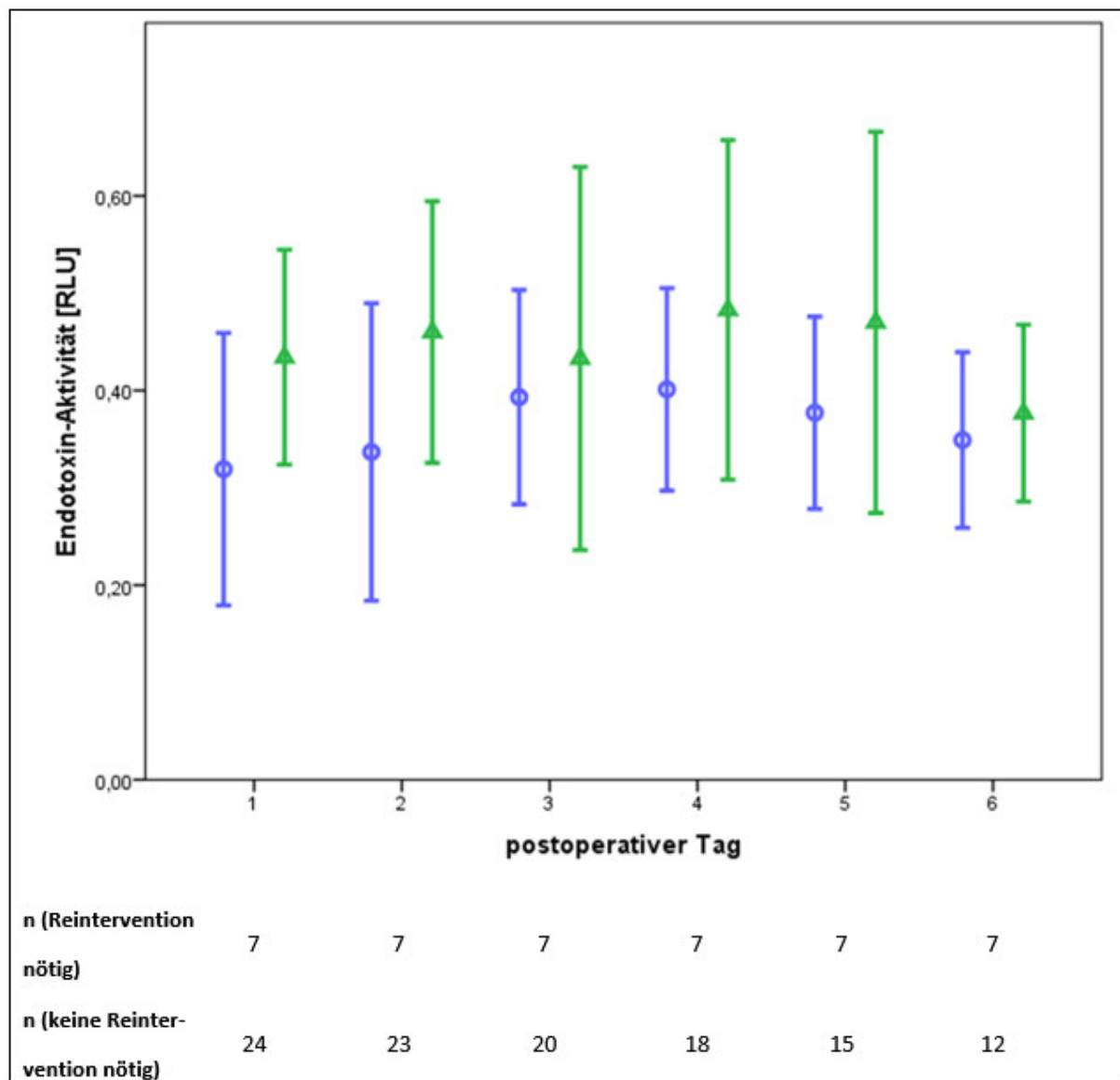


Abb. 65: Endotoxin-Aktivität als Marker für reinterventionspflichtige Komplikationen
Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Reintervention nötig; Kreise/blau: keine Reintervention nötig;
**: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Patienten mit reinterventionspflichtiger Komplikation weisen an allen postoperativen Tagen höhere mittlere Endotoxin-Aktivitäten auf als Patienten ohne solche Komplikationen. Die größten Unterschiede zwischen beiden Gruppen finden sich an den Tagen 1 (0,43RLU vs. 0,32RLU, $p=0,06$) und 2 (0,46RLU vs. 0,34RLU, $p=0,06$). Statistische Signifikanz wird jedoch zu keinem Zeitpunkt erreicht.

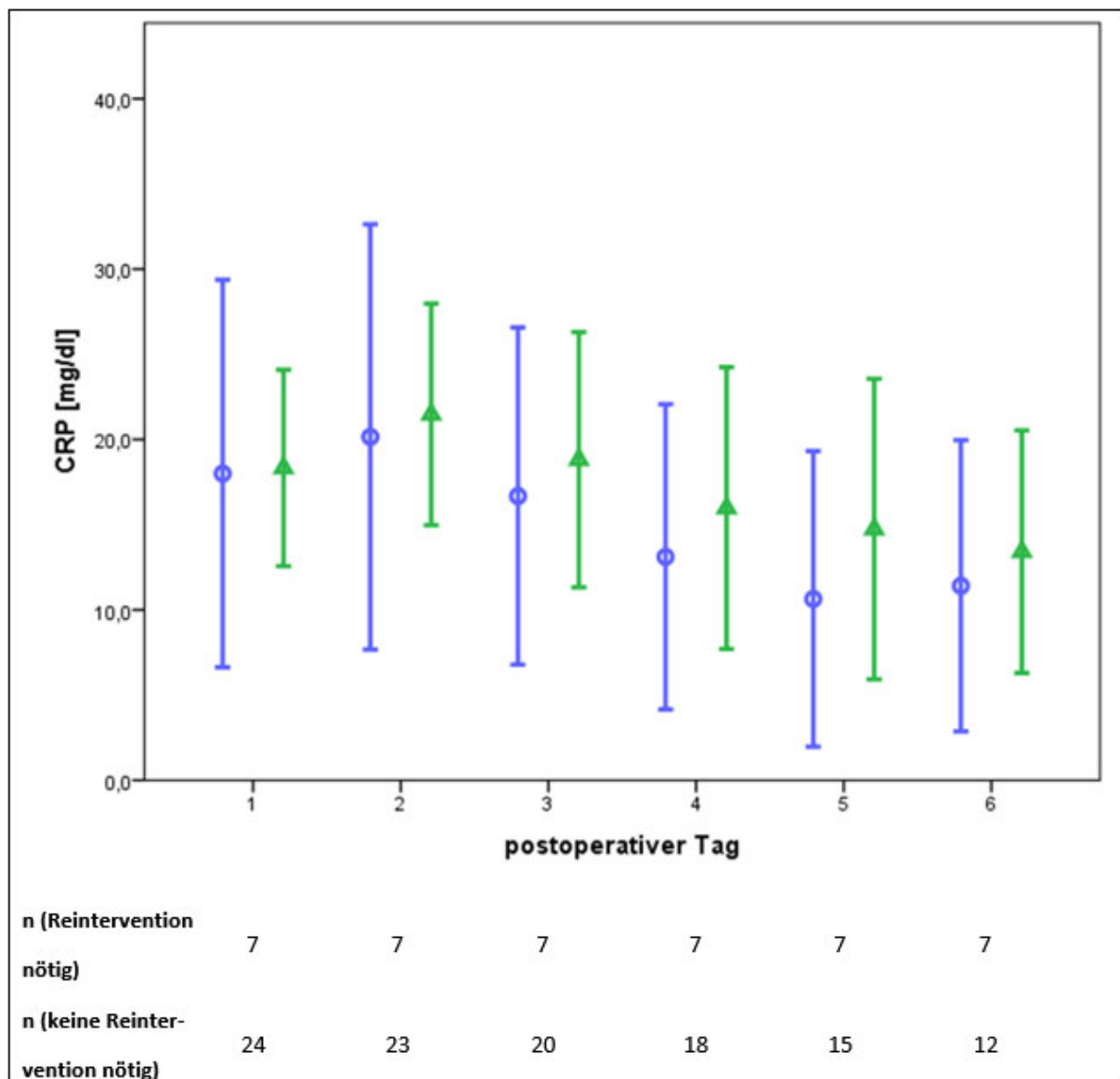


Abb. 66: CRP als Marker für reinterventionspflichtige Komplikationen
Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Reintervention nötig; Kreise/blau: keine Reintervention nötig;
**: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

CRP weist zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne reinterventionspflichtige Komplikationen auf. Zwar liegt die mittlere CRP-Konzentration an jedem postoperativen Tag für Patienten mit Komplikation über der von Patienten ohne Komplikation, dieser Unterschied ist jedoch vor allem im frühen postoperativen Verlauf nur marginal. Die Differenz zwischen beiden Gruppen nimmt jedoch im späteren Verlauf zu und erreicht ihr Maximum am fünften postoperativen Tag (14,7mg/dl vs. 10,6mg/dl, $p=0,12$).

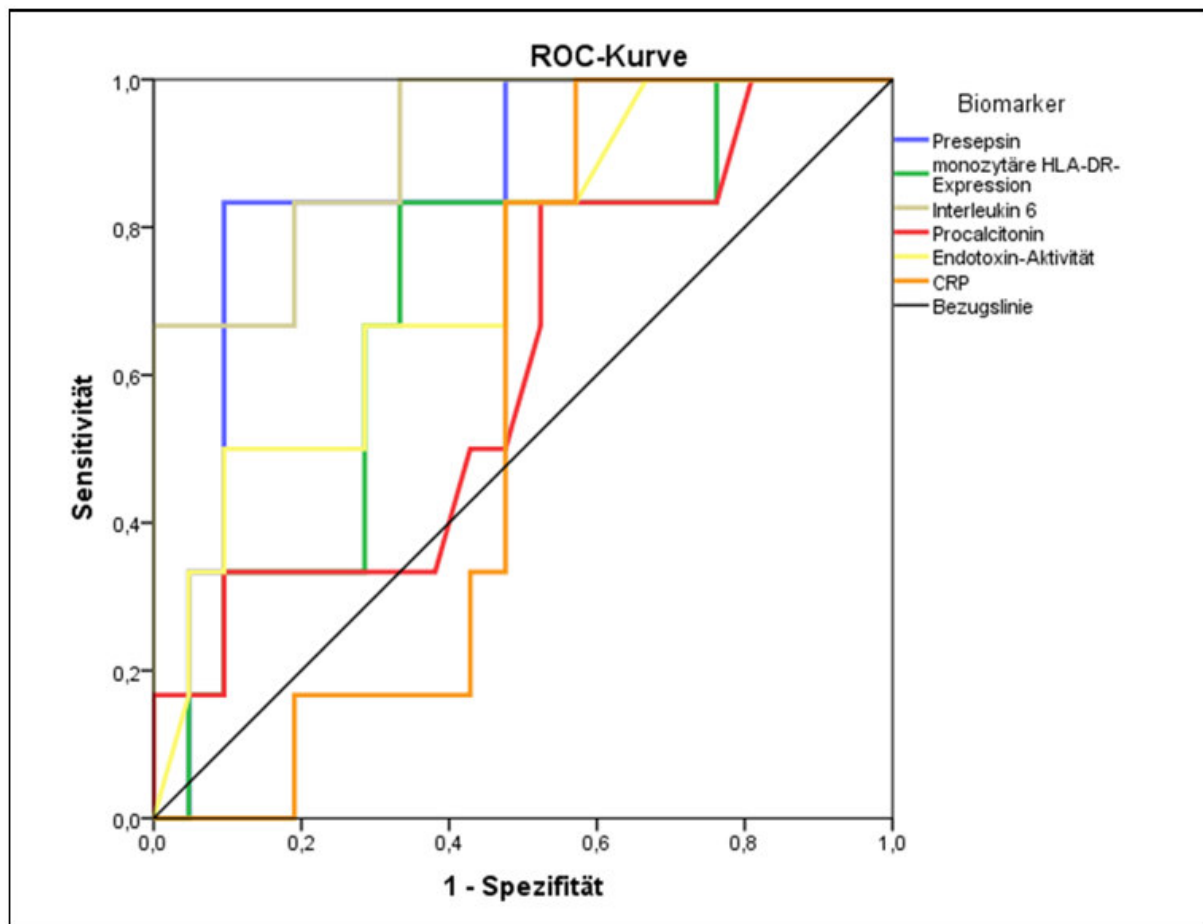


Abb. 67: ROC-Analyse reinterventionspflichtige Komplikationen Tag 2

Die diagonale Bezugslinie entspräche einem Test ohne prädiktiven Wert (AUC = 0,5).

Abbildung 67 zeigt beispielhaft die grafische Darstellung der ROC-Analyse zur diagnostischen Bedeutung in Bezug auf reinterventionspflichtige Komplikationen der Biomarker-Level am zweiten postoperativen Tag. Der Tag 2 wurde als Beispiel gewählt, da hier die meisten der Biomarker ihre maximale AUC erreichen (vgl. auch Abb. 62 und Tab. 20). Interleukin erreicht wie auch an allen anderen Tagen außer Tag 5 die höchste AUC (0,91), gefolgt von Presepsin (AUC 0,86) und Endotoxin-Aktivität (AUC 0,74). Die höchste Kombination aus Sensitivität und Spezifität weist jedoch Presepsin auf. Bei einem Cutoff von 1200pg/ml beträgt die Sensitivität 83% bei einer Spezifität von 90%. Daraus ergeben sich bei einer Komplikationsrate von 22,7% ein positiver prädiktiver Wert (PPW) von 71% und ein negativer prädiktiver Wert (NPW) von 95%. IL-6 weist bei einem Cutoff von 170pg/ml eine Sensitivität von ebenfalls 83% bei einer Spezifität von 81% auf, was zu einem PPW von 56% und einem NPW von 94% führt.

Betrachtet man die AUCs der ROC-Analysen im Zeitverlauf (siehe Abb. 68/Tab. 20) fällt auf, dass der diagnostische Wert von Presepsin, IL-6 und mHLA-DR-Expression relativ konstant ist. Dagegen nimmt die AUC der Endotoxin-Aktivität im Zeitverlauf deutlich ab und liegt ab dem

dritten postoperativen Tag nah bei 0,50. CRP hingegen zeigt in der Frühphase nur sehr geringe AUCs. Diese steigen im Zeitverlauf jedoch an, mit einer maximalen AUC von 0,73 an Tag 6.

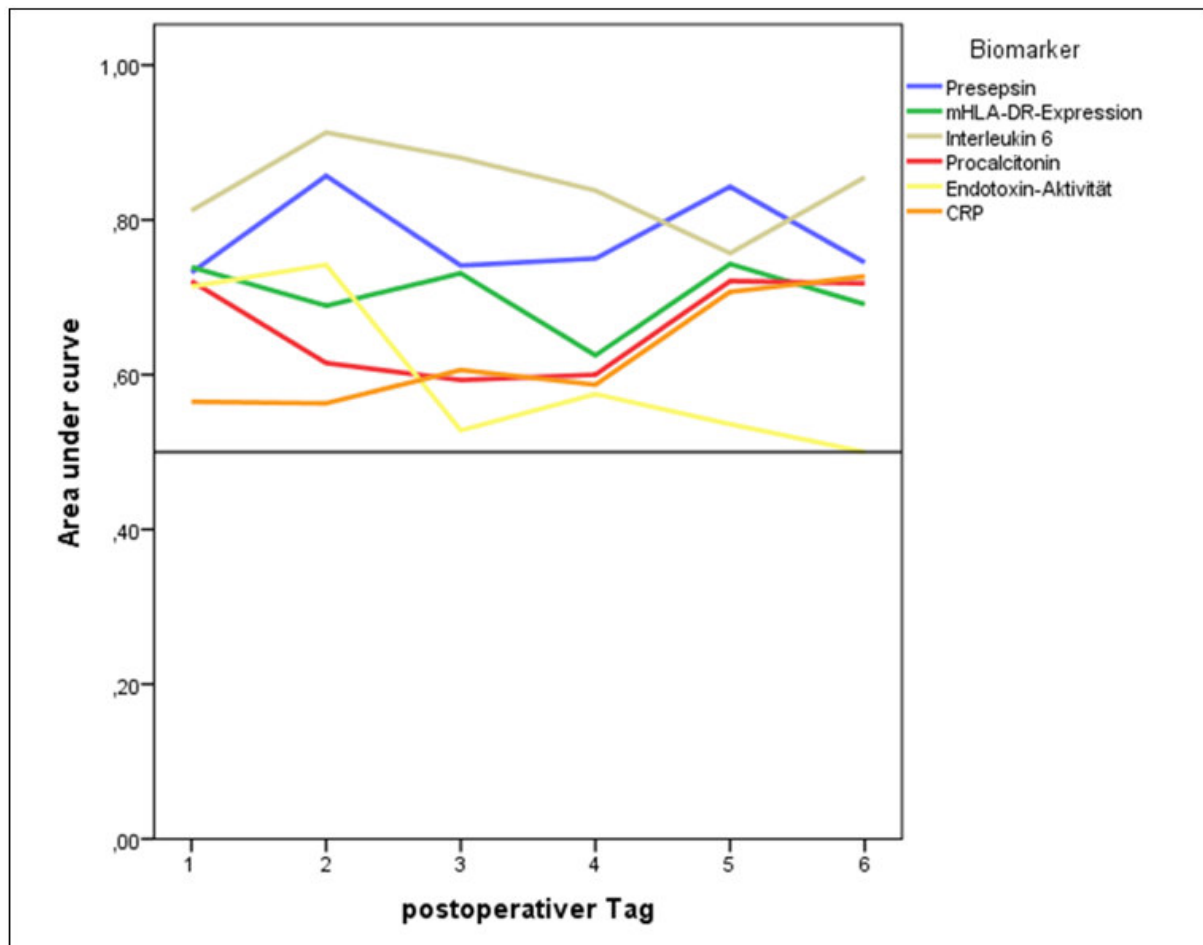


Abb. 68: AUCs der ROC-Analysen für reinterventionspflichtige Komplikationen im Zeitverlauf
Die Bezugslinie bei AUC = 0,5 dient als Referenz.

Tab. 20: ROC AUCs für reinterventionspflichtige Komplikationen

	postoperativer Tag					
	1	2	3	4	5	6
Presepsin	0,73	0,86	0,74	0,75	0,84	0,75
mHLA-DR-Expression	0,74	0,69	0,73	0,63	0,74	0,69
Interleukin 6	0,81	0,91	0,88	0,84	0,76	0,86
Procalcitonin	0,72	0,61	0,59	0,60	0,72	0,72
Endotoxin-Aktivität	0,71	0,74	0,53	0,58	0,54	0,50
CRP	0,57	0,56	0,61	0,59	0,71	0,73

Der jeweils höchste Wert für die AUC pro Tag ist fett dargestellt.
Am wenigsten prädiktiv ist ein Test mit einer AUC von 0,50.

4.9 Kombination Presepsin und mHLA-DR-Expression

Im folgenden Kapitel wird untersucht, ob eine Kombination der Biomarker Presepsin und mHLA-DR-Expression den beiden Einzelwerten in Bezug auf ihren prognostischen und diagnostischen Wert überlegen ist. Getestet wird anhand derselben Endpunkte, die bereits oben untersucht wurden. Dafür musste zunächst eine Variable definiert werden, die die Kombination aus Presepsin und mHLA-DR-Expression geeignet widerspiegelt. Da Presepsin mit steigender Schwere der Erkrankung zunimmt, während die mHLA-DR-Expression mit steigender Schwere abnimmt, wurde der Einfachheit halber ein Quotient aus Presepsinkonzentration und mHLA-DR-Expression gebildet:

$$\text{Quotient} \left[\frac{\text{pg}}{\text{ml} * \%} \right] = \frac{\text{Presepsinkonzentration} \left[\frac{\text{pg}}{\text{ml}} \right]}{\text{mHLA} - \text{DR} - \text{Expression} [\%]}$$

Auch der Quotient aus Presepsin und mHLA-DR-Expression zeigt keine Normalverteilung. Angaben zur präoperativen Verteilung können Tabelle 21 entnommen werden. Im Folgenden wird im Text die Einheit „pg/ml/%“ durch „U“ (Unit) abgekürzt.

Tab. 21: Präoperative Verteilung des Quotienten Presepsin / mHLA-DR-Expression

	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
Quotient Presepsin / mHLA-DR-Expression [pg/ml/%]	70,0	26,6	110,1	1,9	572,8

4.9.1 Perioperativer Zeitverlauf

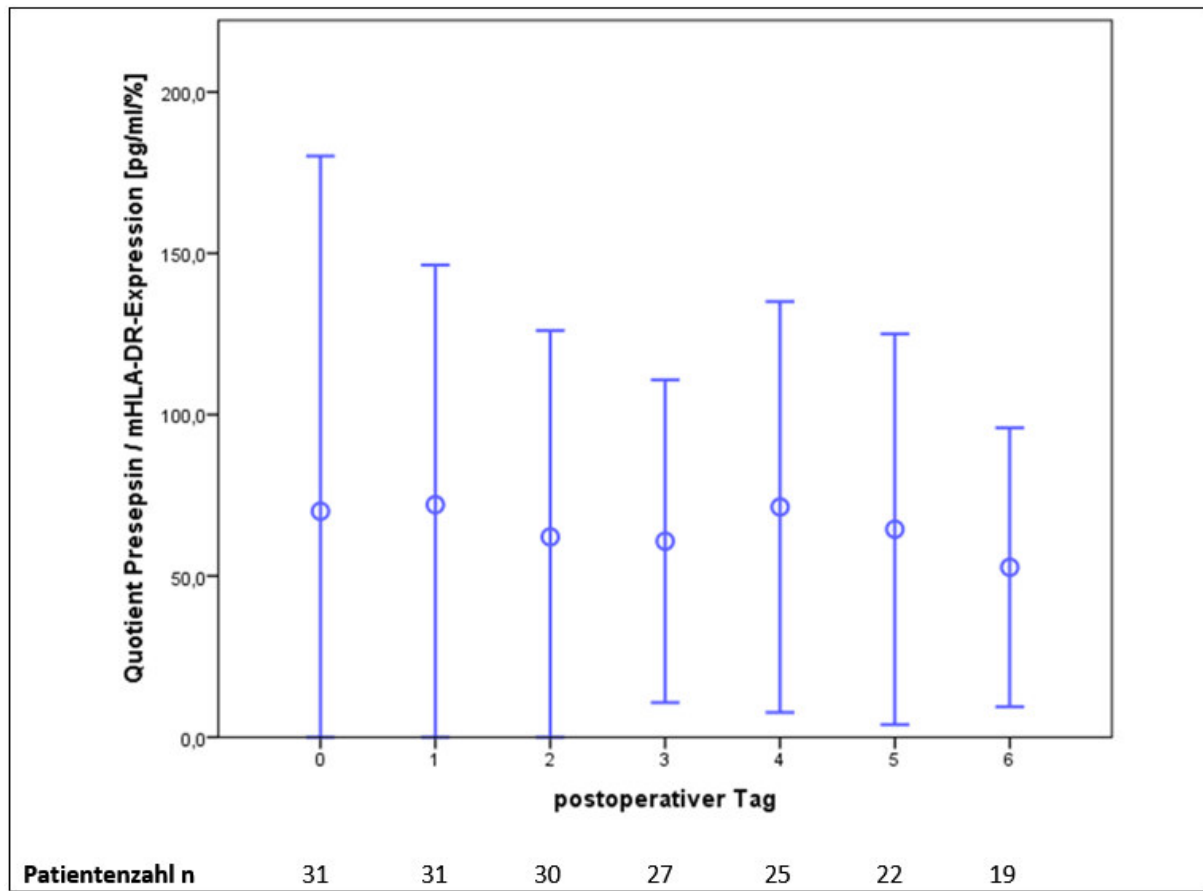


Abb. 69: Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ im perioperativen Zeitverlauf

Mittelwert \pm SD

Der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ zeigt im perioperativen Zeitverlauf keinen eindeutig erkennbaren Trend. Das Maximum des Mittelwertes liegt bei 72,1U an Tag 1, das Minimum bei 52,7U an Tag 6. Der höchste beobachtete Einzelwert des Quotienten liegt bei 572,8U (Tag 0), der niedrigste gemessene Einzelwert bei 1,9U (ebenfalls an Tag 0). Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

4.9.2 Letalität

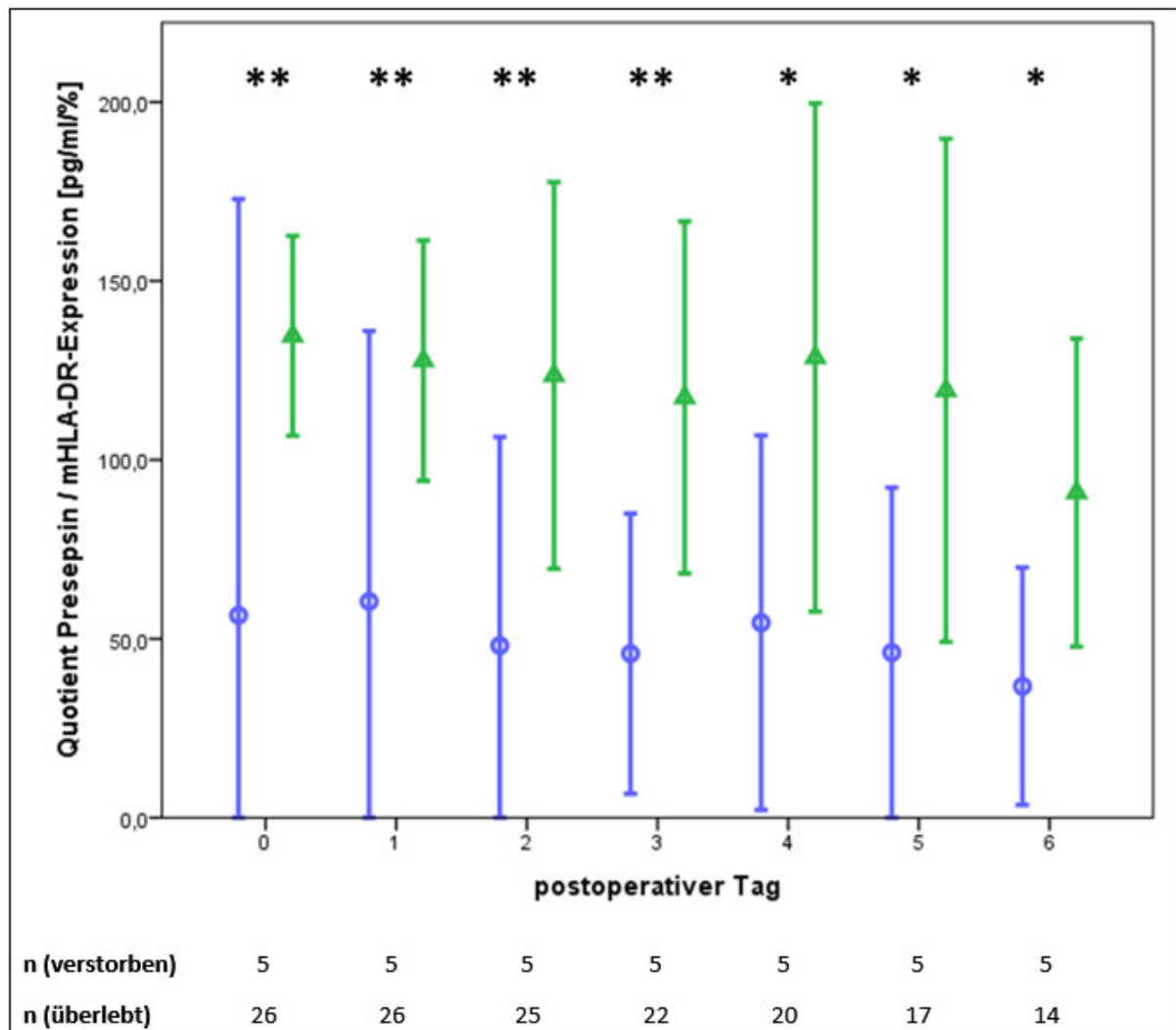


Abb. 70: Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ als Marker für 90-Tage-Letalität

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: verstorben; Kreise/blau: überlebt; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ weist in der Gruppe der verstorbenen Patienten zu jedem Zeitpunkt höhere Mittelwerte auf als in der Gruppe der Überlebenden. Die größte Differenz besteht präoperativ (134,7U vs. 56,6U, $p < 0,01$). An allen Tagen im Beobachtungszeitraum ist der Unterschied statistisch signifikant. Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

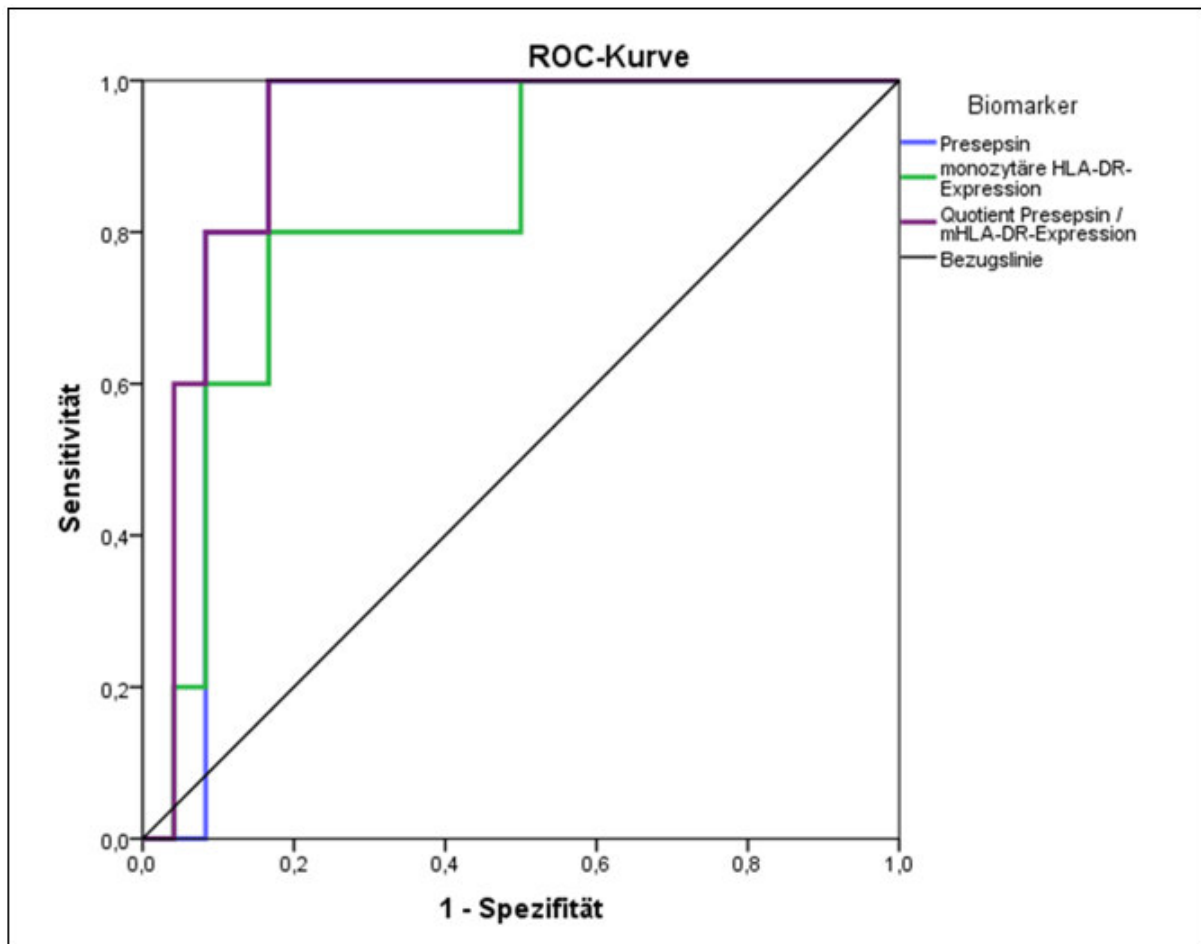


Abb. 71: ROC-Analyse Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ zur 90-Tage-Letalität an Tag 0
 Die diagonale Bezugslinie entspräche einem Test ohne prädiktiven Wert (AUC = 0,5).

In der ROC-Analyse für Tag 0 zum Vergleich des prognostischen Werts von Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$, Presepsin-Konzentration und mHLA-DR-Expression in Bezug auf 90-Tage-Letalität weist der Quotient zwar die höchste AUC (AUC 0,93) im Vergleich zu Presepsin (AUC 0,90) und mHLA-DR-Expression (AUC 0,83) auf. Bei einem Cutoff von 135U für den Quotienten und 1510pg/ml für Presepsin weisen jedoch beide eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 92% (PPW 66%; NPW 96%). Die mHLA-DR-Expression kommt bei einem Cutoff von 13% lediglich auf eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 83% (PPW 47%; NPW 96%).

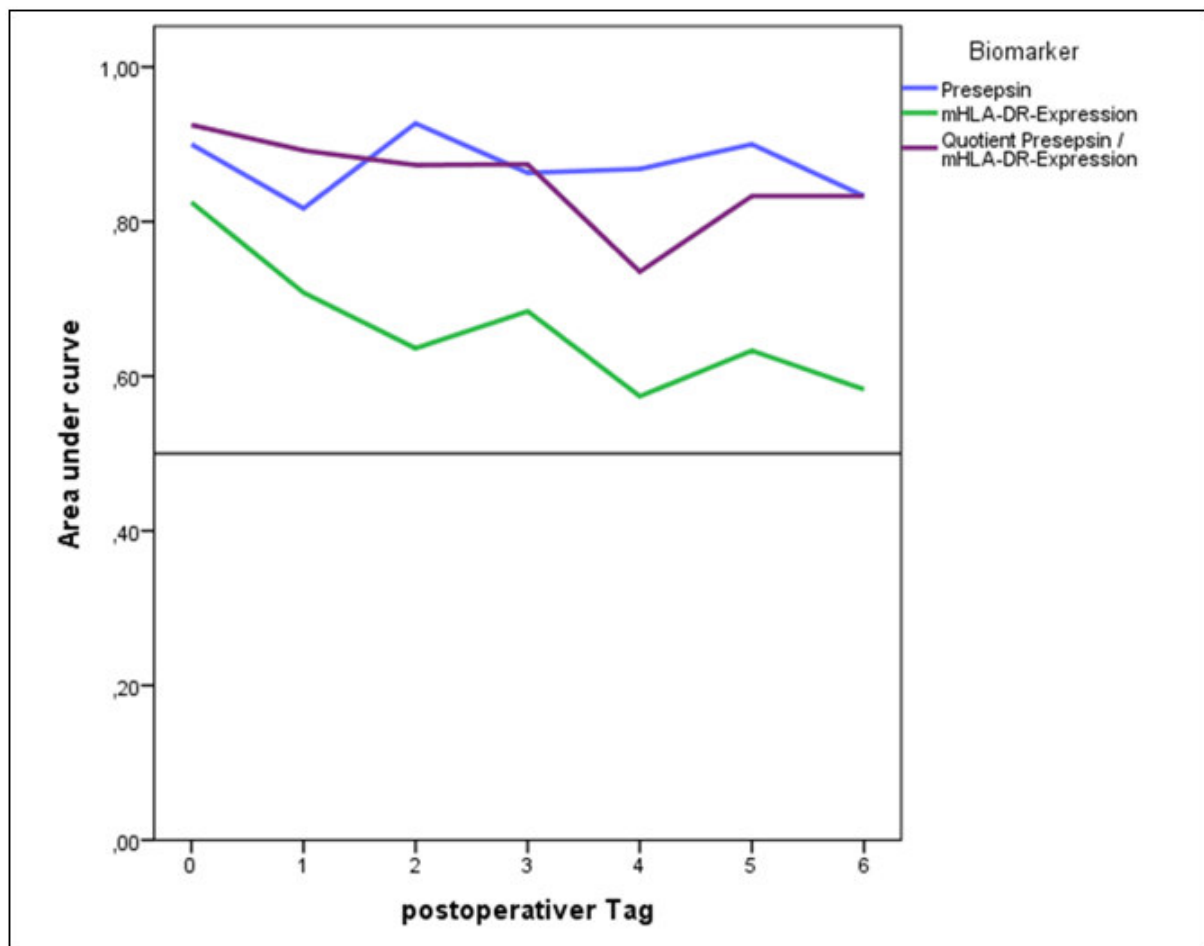


Abb. 72: AUCs der ROC-Analysen für 90-Tage-Letalität im Zeitverlauf

Die Bezugslinie bei AUC = 0,5 dient als Referenz.

An den Tagen 0, 1 und 3 besitzt der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ die jeweils höchste AUC (0,93/0,89/0,87) im Vergleich zur Presepsin-Konzentration bzw. zur mHLA-DR-Expression. In der Spätphase, wenn auch der prognostische Wert der mHLA-DR-Expression abnimmt, sinkt auch die AUC des Quotienten. An den Tagen 2, 4 und 5 weist Presepsin die höchste AUC auf (0,93/0,87/0,90). An Tag 6 weisen der Quotient und Presepsin allein jeweils eine AUC von 0,83 auf.

Tab. 22: ROC AUCs für 90-Tage-Letalität

	postoperativer Tag						
	0	1	2	3	4	5	6
Quotient Presepsin / mHLA-DR-Expression	0,93	0,89	0,87	0,87	0,74	0,83	0,83
Presepsin	0,90	0,82	0,93	0,86	0,87	0,90	0,83
mHLA-DR-Expression	0,83	0,71	0,64	0,68	0,57	0,63	0,58

Der jeweils höchste Wert für die AUC pro Tag ist fett dargestellt.

Am wenigsten prädiktiv ist ein Test mit einer AUC von 0,50.

4.9.3 Sepsis

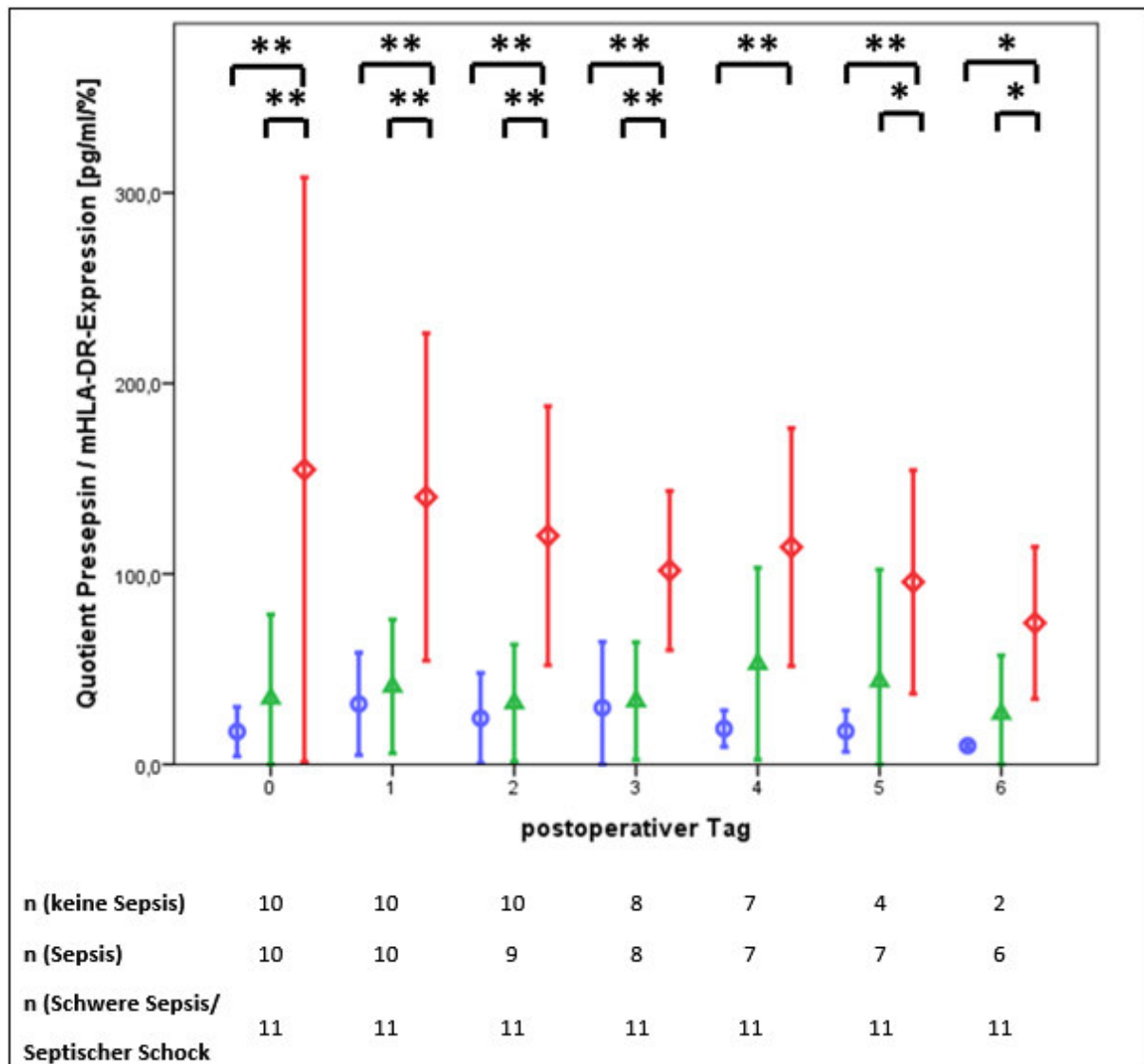


Abb. 73: Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ als Marker für das Sepsisstadium

Mittelwert \pm SD; Kreise/blau: keine Sepsis; Dreiecke/grün: Sepsis; Raute/rot: Schwere Sepsis/Septischer Schock; Für die Gruppeneinteilung wurde das Sepsisstadium an Tag 0 verwendet; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ zeigt an allen beobachteten Tagen die höchsten Durchschnittswerte in der Gruppe „Schwere Sepsis/Septischer Schock“, gefolgt von den Gruppen „Sepsis“ und „keine Sepsis“ (z.B. präoperativ 154,7U vs. 34,6U vs. 17,2U). Der Unterschied zwischen den Gruppen „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ und „keine Sepsis“ ist zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant. Der Unterschied zwischen den Gruppen „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ und „Sepsis“ ist für den Quotienten an den Tagen 0, 1, 2, 3, 5 und 6 signifikant. Zwischen Patienten mit und ohne Sepsis besteht an keinem Tag ein signifikanter Unterschied. Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

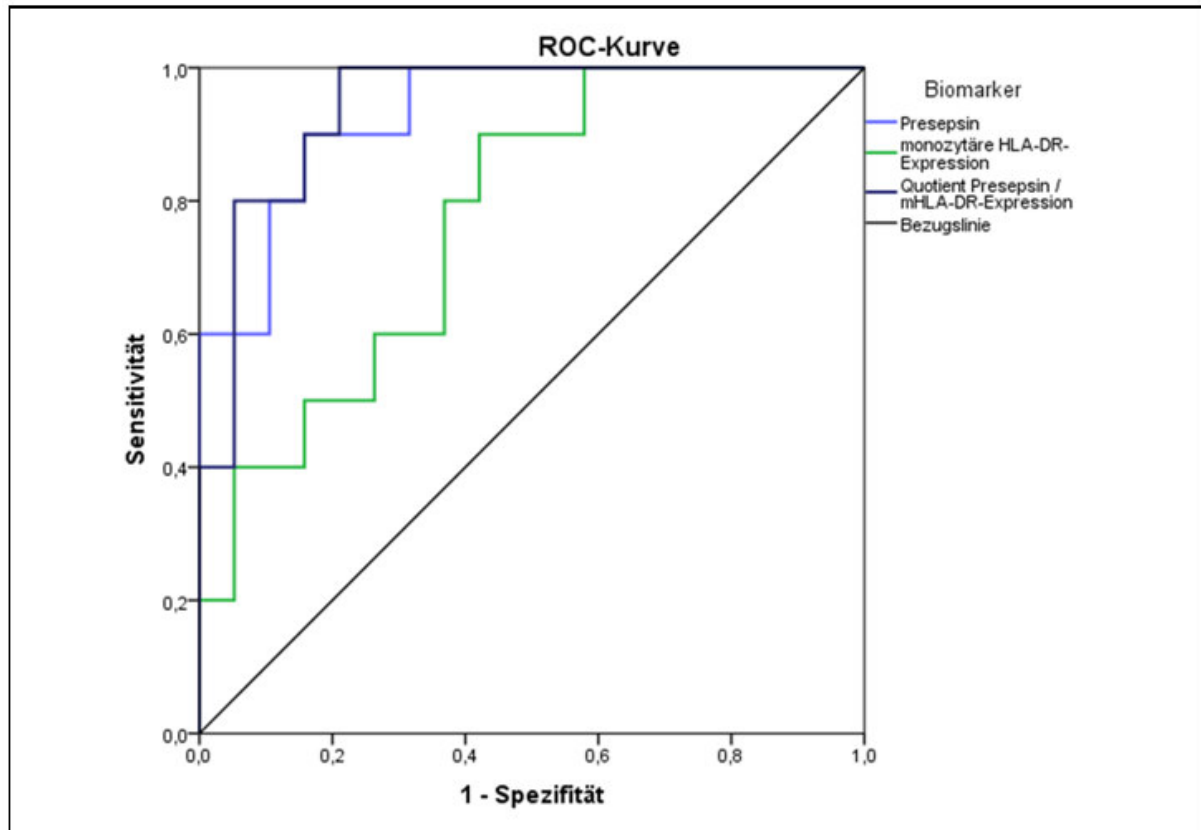


Abb. 74: ROC-Analyse des Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ zur Vorhersage von schwerer Sepsis bzw. septischem Schock an Tag 0

Die diagonale Bezugslinie entspräche einem Test ohne prädiktiven Wert (AUC = 0,5).

Zum präoperativen Zeitpunkt besitzt der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ für die Vorhersage des Vorliegens einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks eine AUC von 0,94. Dies ist höher als Presepsin allein (AUC 0,93) und mHLA-DR-Expression allein (AUC 0,77). Bei einem Cutoff von 80U besitzt der Quotient dabei eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 94,7%. Daraus resultieren ein PPW von 89,3% und ein NPW von 89,6%. (Presepsin: Cutoff 1200ng/ml, PPW 80,6%, NPW 89,0%; mHLA-DR-Expression: Cutoff 20%, PPW 53,2%, NPW 84,8%).

Im Zeitverlauf weist der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ an allen Tagen außer Tag 4 die höchste AUC auf, davon an Tag 5 gemeinsam mit Presepsin. An Tag 4 verfügt Presepsin allein über die höchste AUC. An sechs von sieben Messzeitpunkten liegt die AUC des Quotienten >0,90.

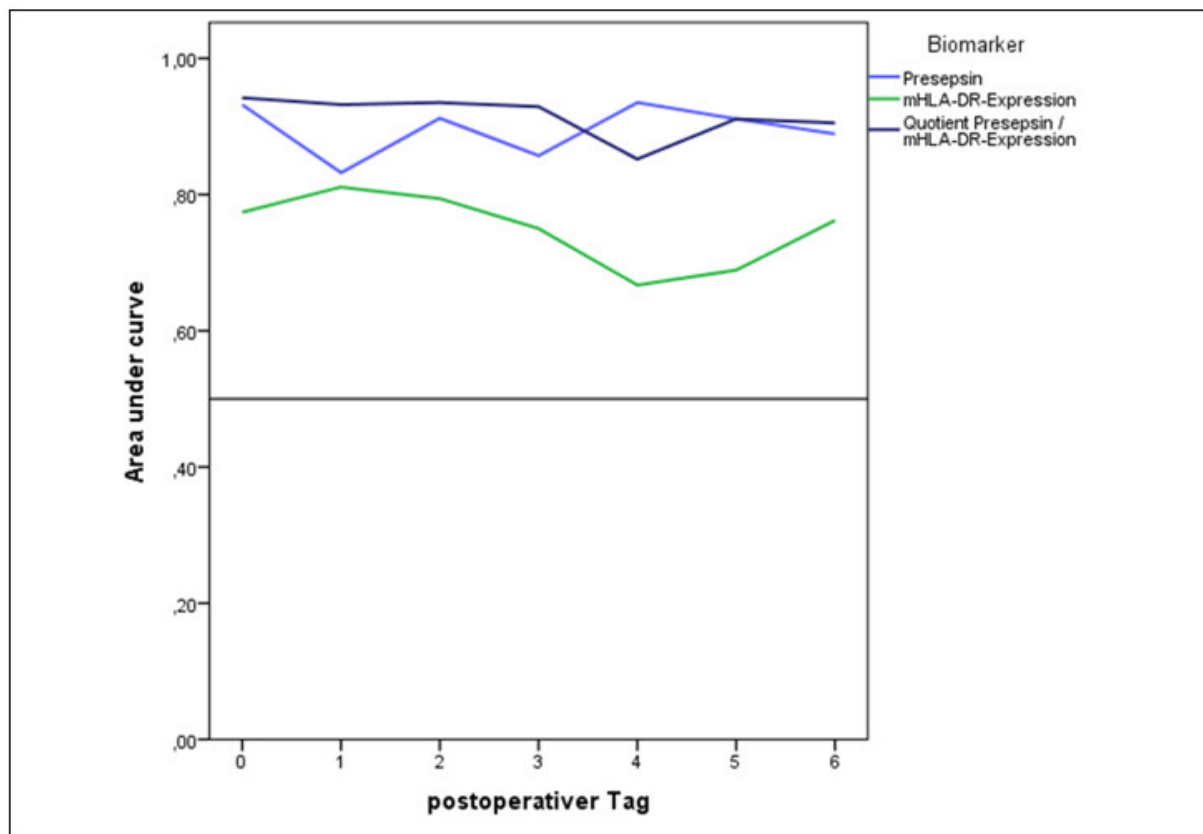


Abb. 75: AUCs der ROC-Analysen zur Vorhersage von schwerer Sepsis bzw. septischem Schock im Zeitverlauf

Die Bezugslinie bei AUC = 0,5 dient als Referenz.

Tab. 23: ROC AUCs zur Vorhersage von schwerer Sepsis bzw. septischem Schock

	postoperativer Tag						
	0	1	2	3	4	5	6
Quotient Presepsin / mHLA-DR-Expression	0,94	0,93	0,94	0,93	0,85	0,91	0,91
Presepsin	0,93	0,83	0,91	0,86	0,94	0,91	0,89
mHLA-DR-Expression	0,77	0,81	0,79	0,75	0,67	0,69	0,76

Der jeweils höchste Wert für die AUC pro Tag ist fett dargestellt.

Am wenigsten prädiktiv ist ein Test mit einer AUC von 0,50.

4.9.4 Perioperative Organdysfunktion

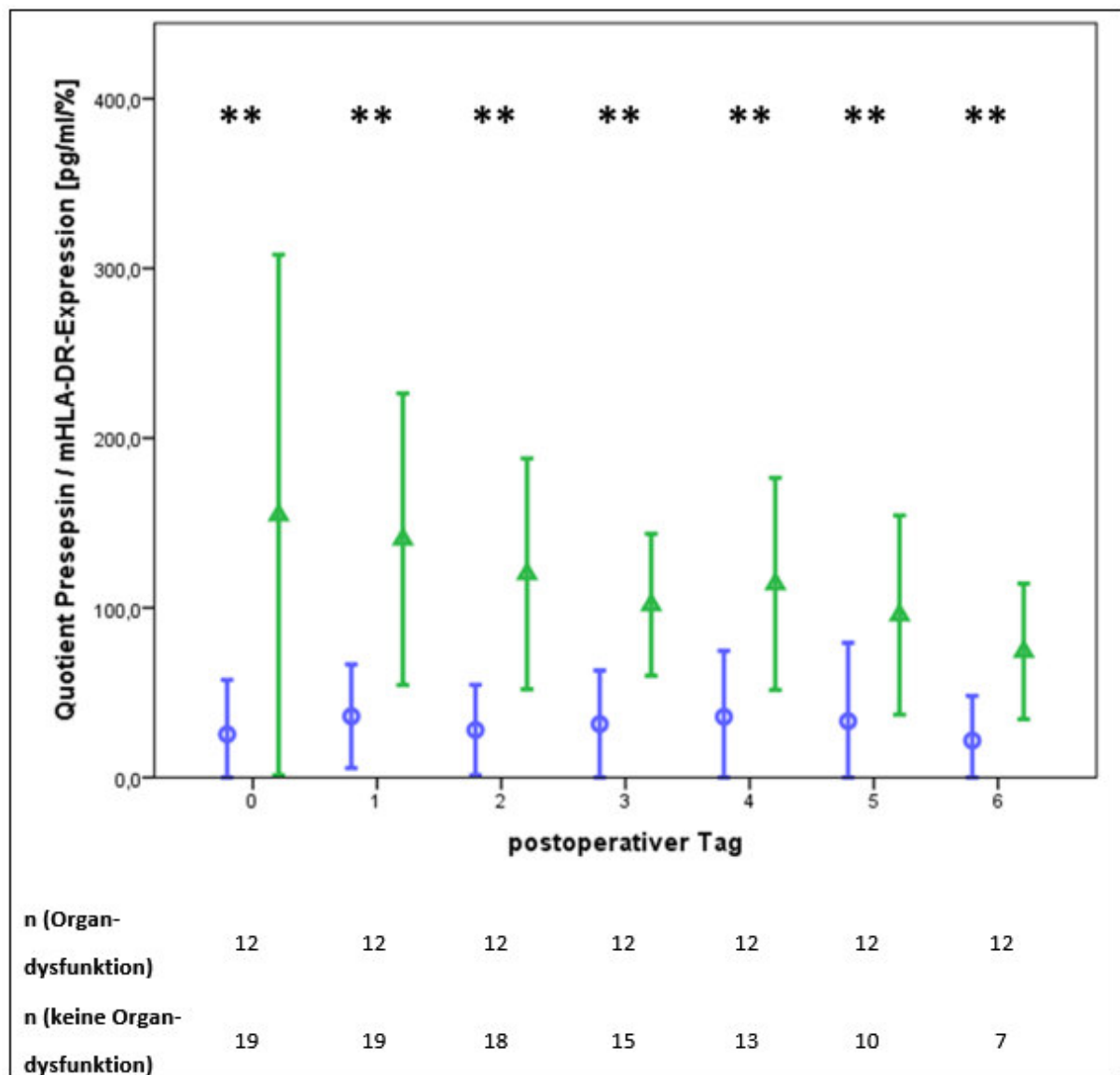


Abb. 76: Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ als Marker für perioperative Organdysfunktion

Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Organdysfunktion; Kreise/blau: keine Organdysfunktion; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

Patienten, die perioperativ eine Organdysfunktion entwickeln, weisen zu jedem Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum höhere Mittelwerte für den Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ auf als Patienten ohne eine solche Organdysfunktion. So finden sich in der Gruppe mit Organdysfunktion präoperativ durchschnittlich Werte von 154,7U. Patienten ohne perioperative Organdysfunktion weisen zum selben Zeitpunkt durchschnittlich nur Werte von 25,5U auf. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist an jedem Tag statistisch signifikant. Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

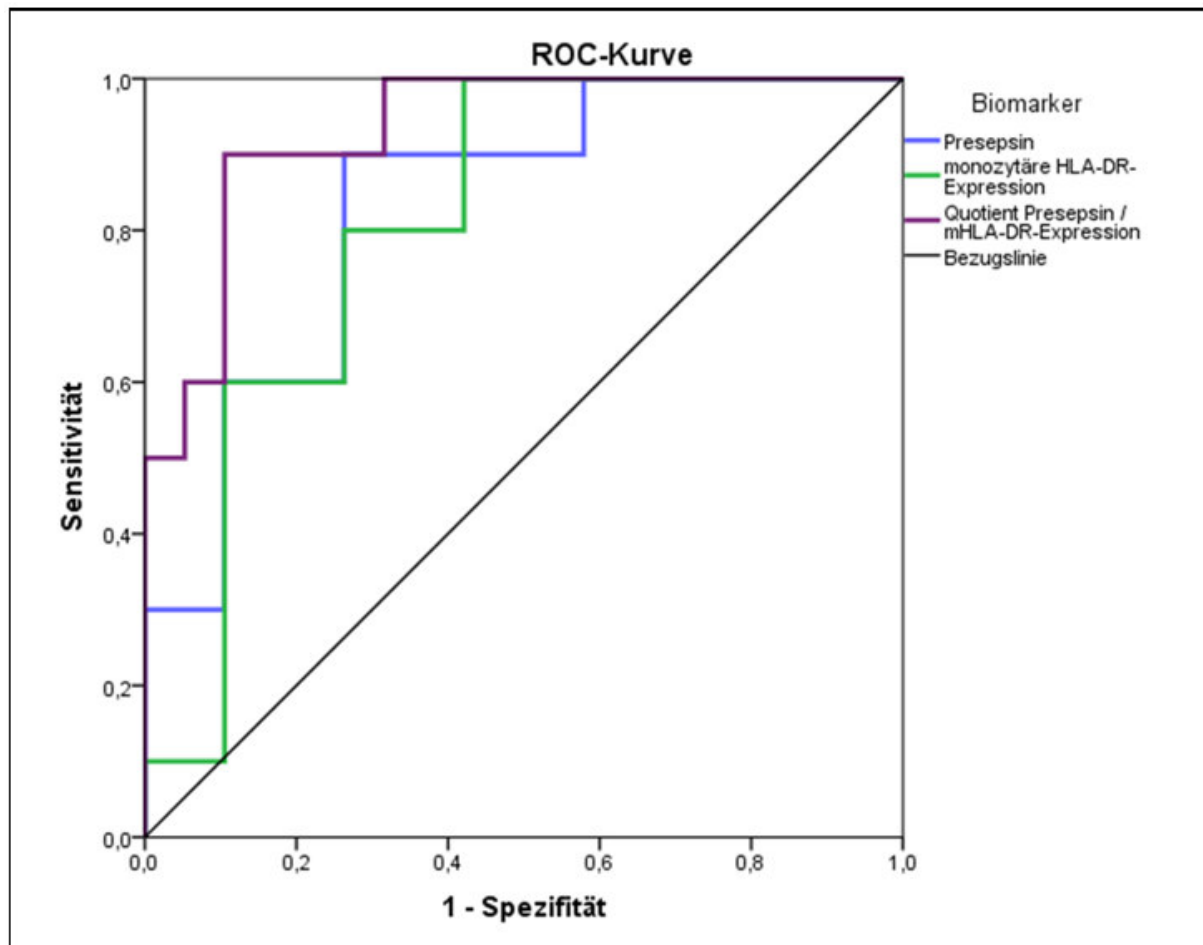


Abb. 77: ROC-Analyse zum Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ am ersten postoperativen Tag zu perioperativer Organdysfunktion

Die diagonale Bezugslinie entspräche einem Test ohne prädiktiven Wert (AUC = 0,5).

Abbildung 77 zeigt die graphische Darstellung der ROC-Analyse der Parameterwerte von Tag 1 in Bezug auf perioperative Organdysfunktion. Der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ zeigt die höchste AUC (AUC 0,93). Presepsin (AUC 0,83) und mHLA-DR-Expression (AUC 0,81) weisen niedrigere Werte auf. Bei einem Cutoff von 80U kommt der Quotient auf eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 89%. Bei einer beobachteten Rate von perioperativer Organdysfunktion von 38,7% resultieren ein PPW von 84% und ein NPW 93%. Presepsin allein kommt bei einem Cutoff von 900pg/ml auf eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 74% (PPW 69%; NPW 92%). Die mHLA-DR-Expression allein kommt bei einem Cutoff von 13% ebenfalls auf eine Spezifität von 74%, allerdings bei einer Sensitivität von nur 80% (PPW 66%; NPW 85%).

Untersucht man die ROC-Analysen aller Tage (Abb. 78/Tab. 24), so zeigt sich, dass im Zeitverlauf der Quotient an allen Tagen bis auf den vierten postoperativen Tag die höchste AUC

aufweist. An sechs von sieben Tagen liegt die AUC >0,90. Am vierten postoperativen Tag weist Presepsin einmalig eine höhere AUC als der Quotient auf (AUC 0,85 vs. 0,94). Die mHLA-DR-Expression zeigt an jedem beobachteten Messzeitpunkt die niedrigste AUC.

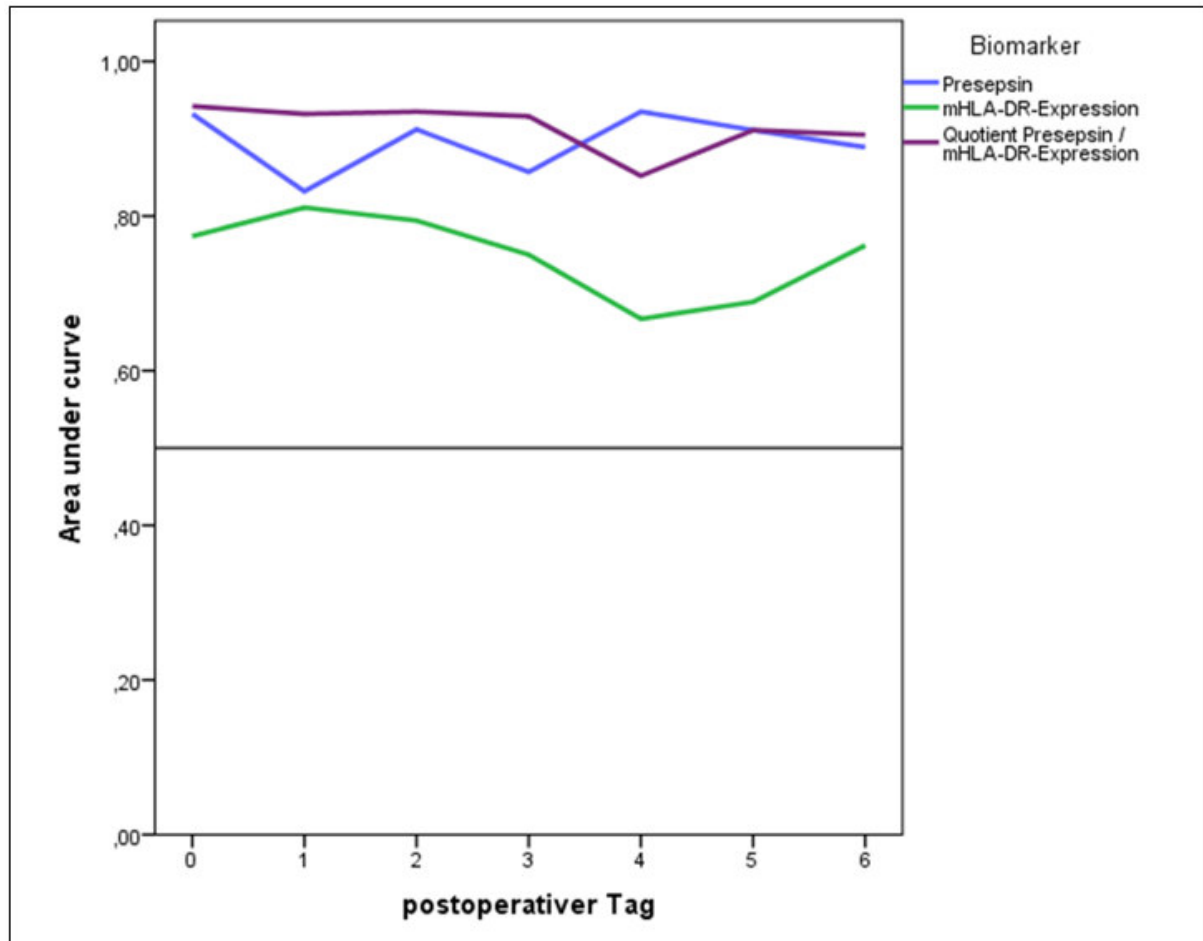


Abb. 78: AUCs der ROC-Analysen zu perioperativer Organdysfunktion im Zeitverlauf
Die Bezugslinie bei AUC = 0,5 dient als Referenz.

Tab. 24: ROC AUCs für perioperative Organdysfunktion

	postoperativer Tag						
	0	1	2	3	4	5	6
Quotient Presepsin / mHLA-DR-Expression	0,94	0,93	0,94	0,93	0,85	0,91	0,91
Presepsin	0,93	0,83	0,91	0,86	0,94	0,91	0,89
mHLA-DR-Expression	0,77	0,81	0,79	0,75	0,67	0,69	0,76

Der jeweils höchste Wert für die AUC pro Tag ist fett dargestellt.
Am wenigsten prädiktiv ist ein Test mit einer AUC von 0,50.

4.9.5 Korrelation mit der Erkrankungsschwere (SOFA-Score)

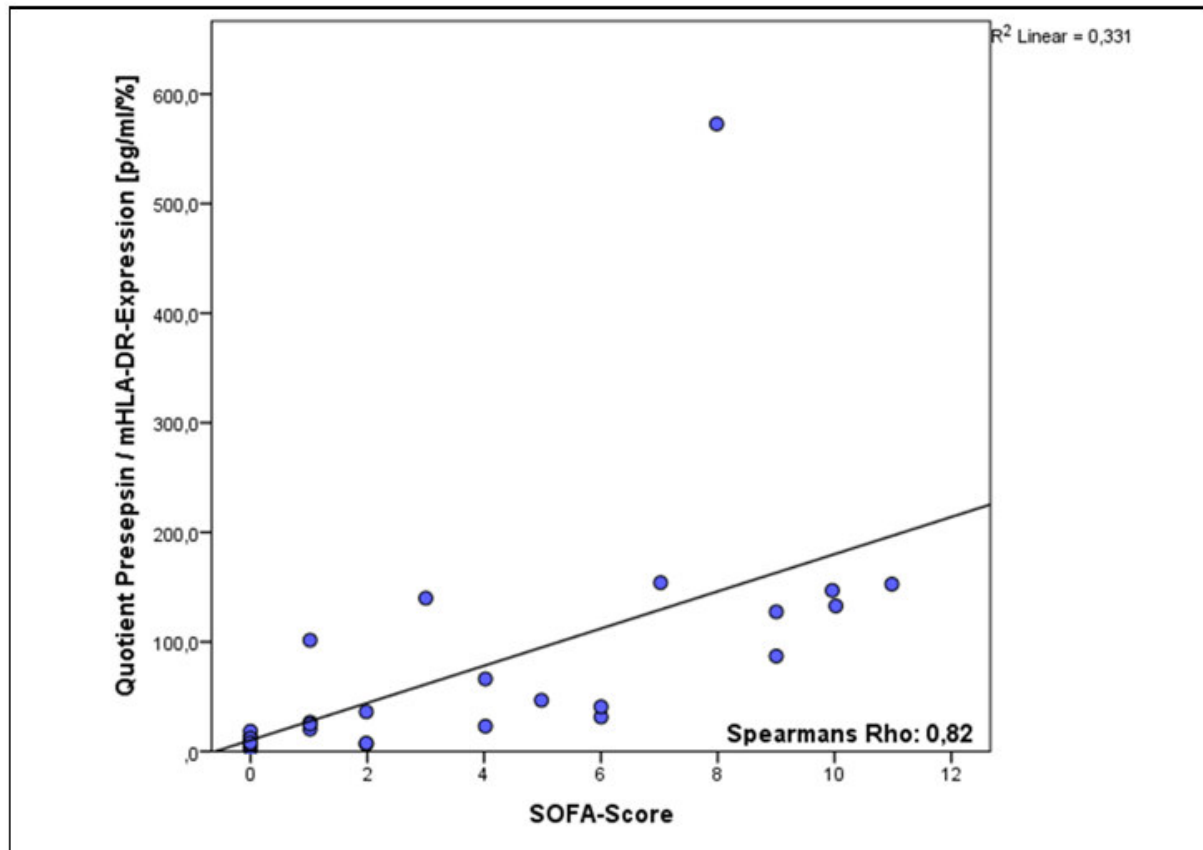


Abb. 79: Abhängigkeit zwischen Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ und SOFA-Score an Tag 0

Bei der Korrelationsanalyse nach Spearman findet sich eine starke Korrelation zwischen dem Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ und dem SOFA-Score. Präoperativ liegt der Spearman-Korrelationskoeffizient bei 0,82 ($p < 0,01$). Zu jedem Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum findet sich eine statistisch signifikante Korrelation. An den Tagen 0 bis 3 sowie 6 ist der Korrelationskoeffizient des Quotienten größer als der Korrelationskoeffizient von Presepsin (z.B. an Tag 0: Spearman's Rho 0,82 vs. 0,77; vgl. auch Abb. 80/Tab. 25). Die mHLA-DR-Expression zeigt einen negativen Korrelationskoeffizienten, der auch dem Betrag nach zu jedem Zeitpunkt am geringsten ist.

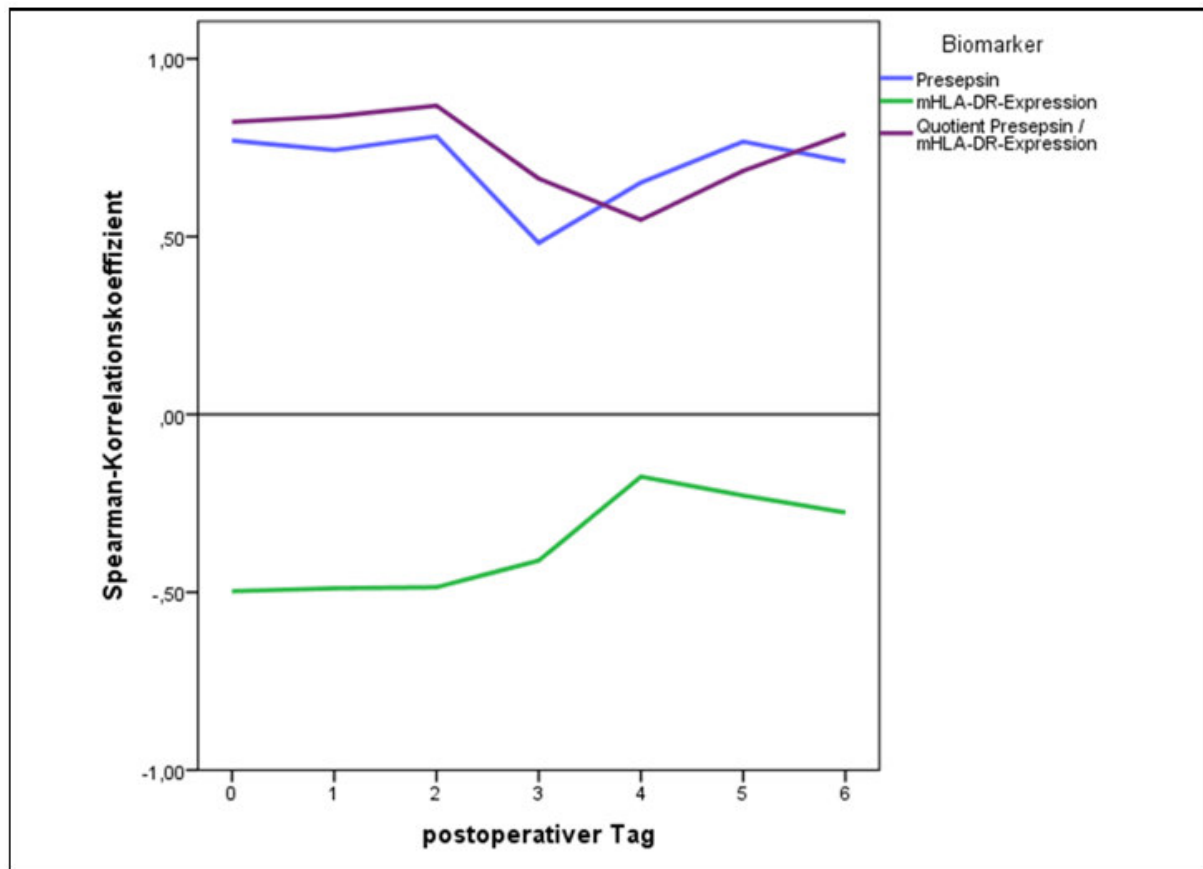


Abb. 80: Korrelation zwischen dem Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ und SOFA-Score im Zeitverlauf

Tab. 25: Spearman-Korrelation Quotient Presepsin / mHLA-DR-Expression mit SOFA-Score

		Tag						
		0	1	2	3	4	5	6
Quotient Presepsin / mHLA-DR-Expression	Spearman's Rho	0,82**	0,84**	0,87**	0,66**	0,55**	0,69**	0,79**
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Presepsin	Spearman's Rho	0,77**	0,74**	0,78**	0,48*	0,65**	0,77**	0,71**
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01
mHLA-DR-Expression	Spearman's Rho	-0,50**	-0,49**	-0,49**	-0,41*	-0,18	-0,23	-0,28
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	0,43	0,32	0,27

** : $p < 0,01$; * : $p < 0,05$

4.9.6 Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltsdauer

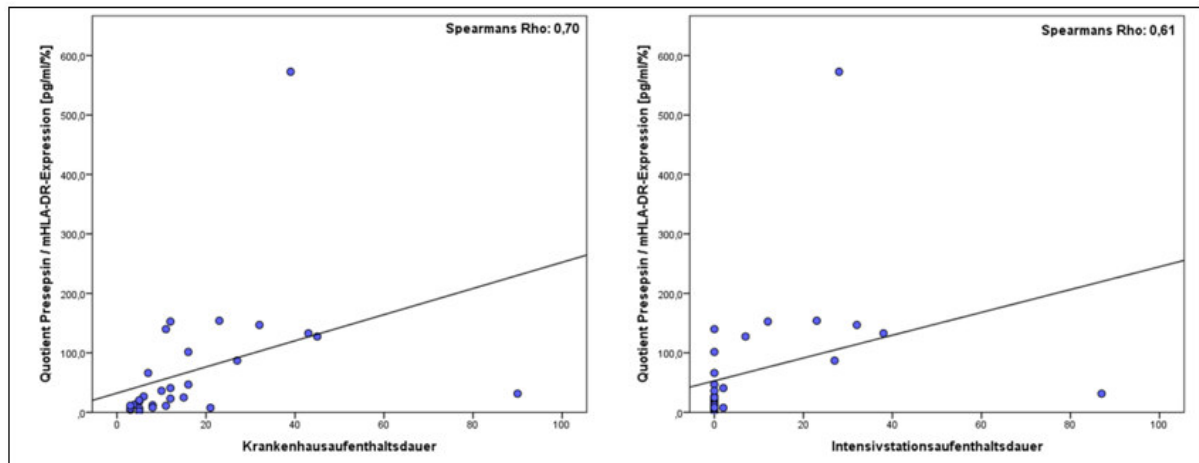


Abb. 81: Abhängigkeit zwischen dem Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ an Tag 0 und KH- und ITS-Aufenthaltsdauer

Präoperativ korreliert die Höhe des Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ sowohl mit der KH- (Spearman's Rho 0,70, $p < 0,01$) als auch mit der ITS-Aufenthaltsdauer (Spearman's Rho 0,61, $p < 0,01$, vgl. auch Abb. 81). In Bezug auf beide besitzt der Quotient den höheren Korrelationskoeffizienten im Vergleich zu Presepsin (Spearman's Rho 0,66 bzw. 0,51) und mHLA-DR-Expression (Spearman's Rho -0,44 bzw. -0,39). An den Tagen 0 bis 3 korreliert der Quotient statistisch signifikant mit der KH-Aufenthaltsdauer und verfügt in diesem Zeitraum auch jeweils über den höchsten Korrelationskoeffizienten. Ab Tag 4 weist Presepsin im Vergleich höhere Werte des Spearman-Korrelationskoeffizienten auf (Vgl. auch Abb. 82/Tab. 26).

In Bezug auf die ITS-Aufenthaltsdauer besitzt der Quotient an allen bis auf den vierten postoperativen Tag den höchsten Spearman-Korrelationskoeffizienten. Am vierten Tag verfehlt die Korrelation auch die statistische Signifikanz ($p = 0,06$). An allen anderen Tagen im Beobachtungszeitraum besteht für den Quotienten eine statistisch signifikante Korrelation (Vgl. auch Abb. 83/Tab. 27).

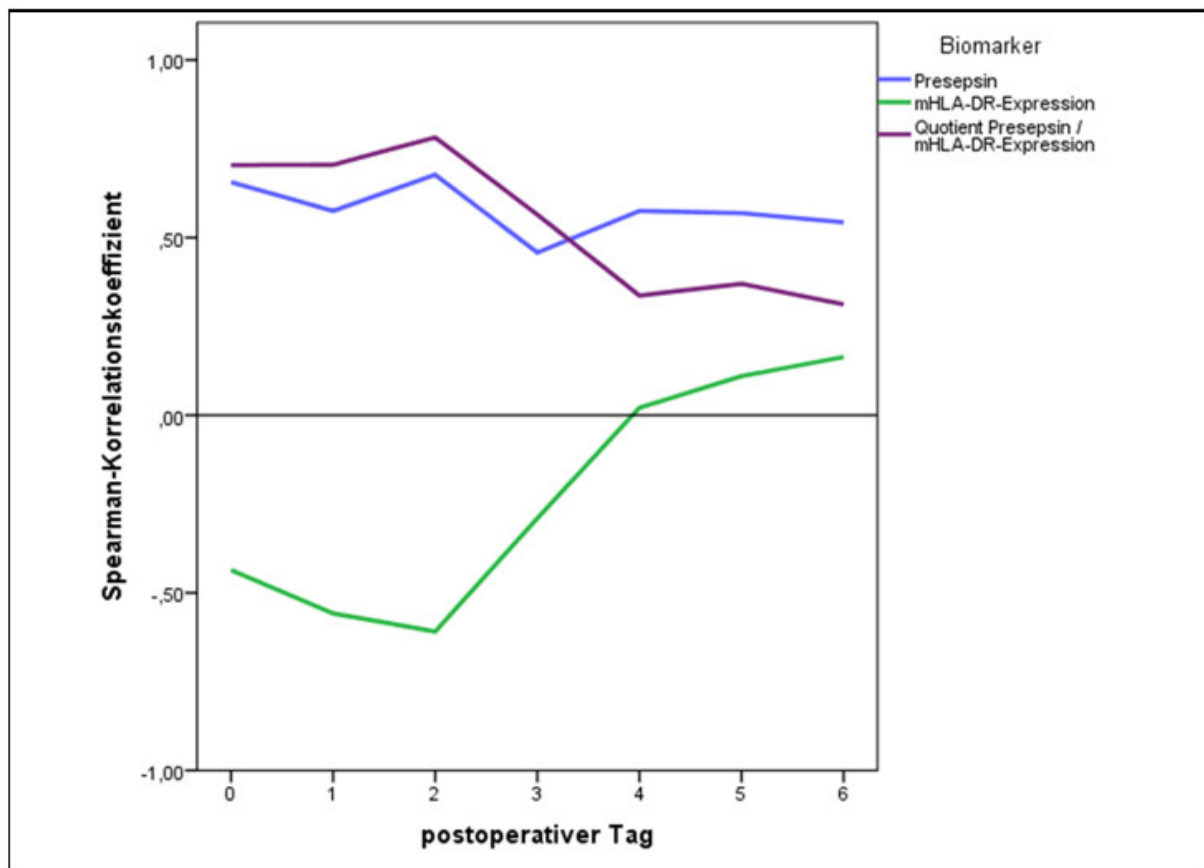


Abb. 82: Korrelation zwischen dem Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ und der KH-Aufenthaltsdauer im Zeitverlauf

Tab. 26: Spearman-Korrelation Quotient Presepsin / mHLA-DR-Expression mit der KH-Aufenthaltsdauer

		Tag						
		0	1	2	3	4	5	6
Quotient Presepsin / mHLA-DR-Expression	Spearman's Rho	0,70**	0,71**	0,78**	0,57**	0,34	0,37	0,31
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,13	0,11	0,22
Presepsin	Spearman's Rho	0,66**	0,58**	0,68**	0,46*	0,58**	0,57**	0,54*
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
mHLA-DR-Expression	Spearman's Rho	-0,44**	-0,56**	-0,61**	-0,29	0,02	0,11	0,16
	p	<0,05	<0,01	<0,01	0,16	0,93	0,64	0,52

** : p<0,01; * : p<0,05

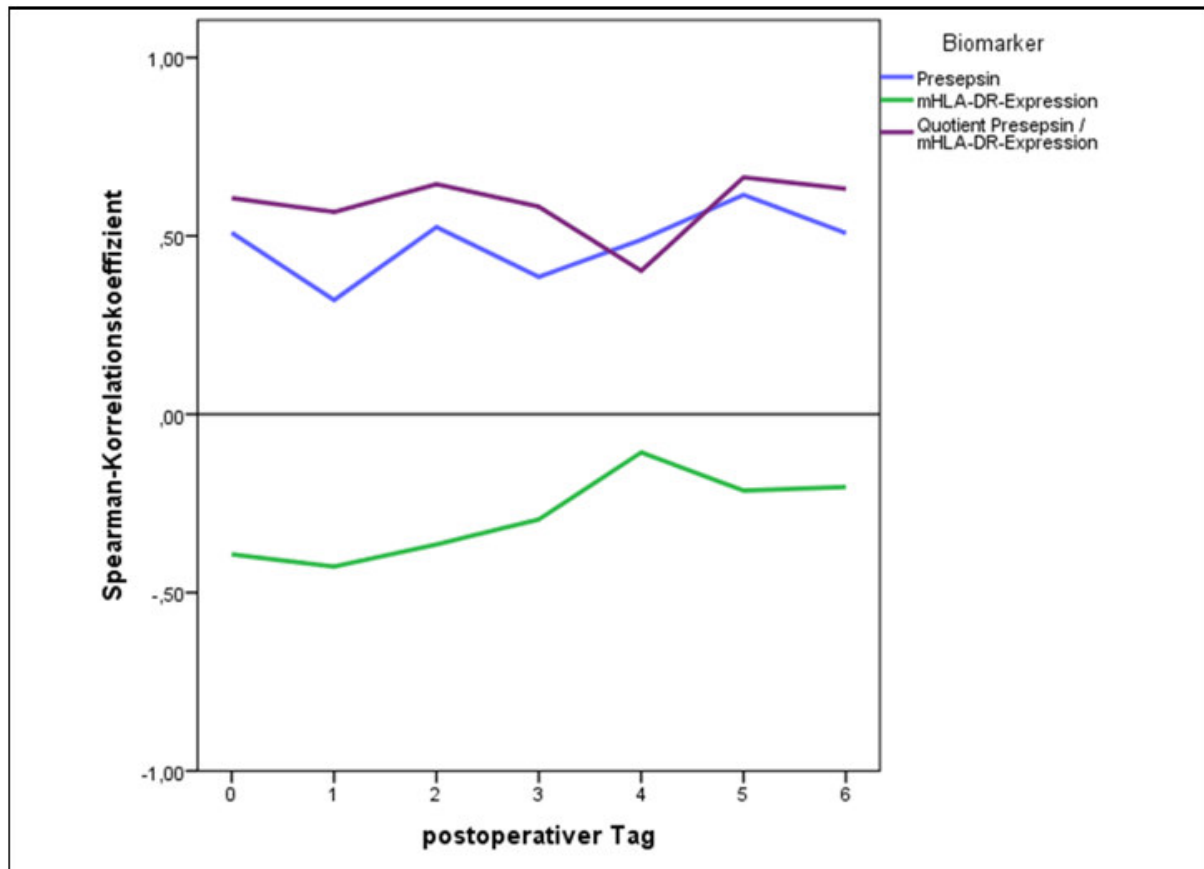


Abb. 83: Korrelation zwischen dem Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ und der ITS-Aufenthaltsdauer im Zeitverlauf

Tab. 27: Spearman-Korrelation Quotient Presepsin / mHLA-DR-Expression mit der ITS-Aufenthaltsdauer

		Tag						
		0	1	2	3	4	5	6
Quotient Presepsin / mHLA-DR-Expression	Spearman's Rho	0,61**	0,57**	0,65**	0,58**	0,40	0,66**	0,63**
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,06	<0,01	<0,01
Presepsin	Spearman's Rho	0,51**	0,32	0,53**	0,39	0,49*	0,62**	0,51*
	p	<0,01	0,09	<0,01	0,05	<0,05	<0,01	<0,05
mHLA-DR-Expression	Spearman's Rho	-0,39*	-0,43*	-0,36	-0,30	-0,11	-0,21	-0,20
	p	<0,05	<0,05	0,06	0,15	0,63	0,35	0,42

** : p<0,01; * : p<0,05

4.9.7 Reinterventionspflichtige Komplikationen

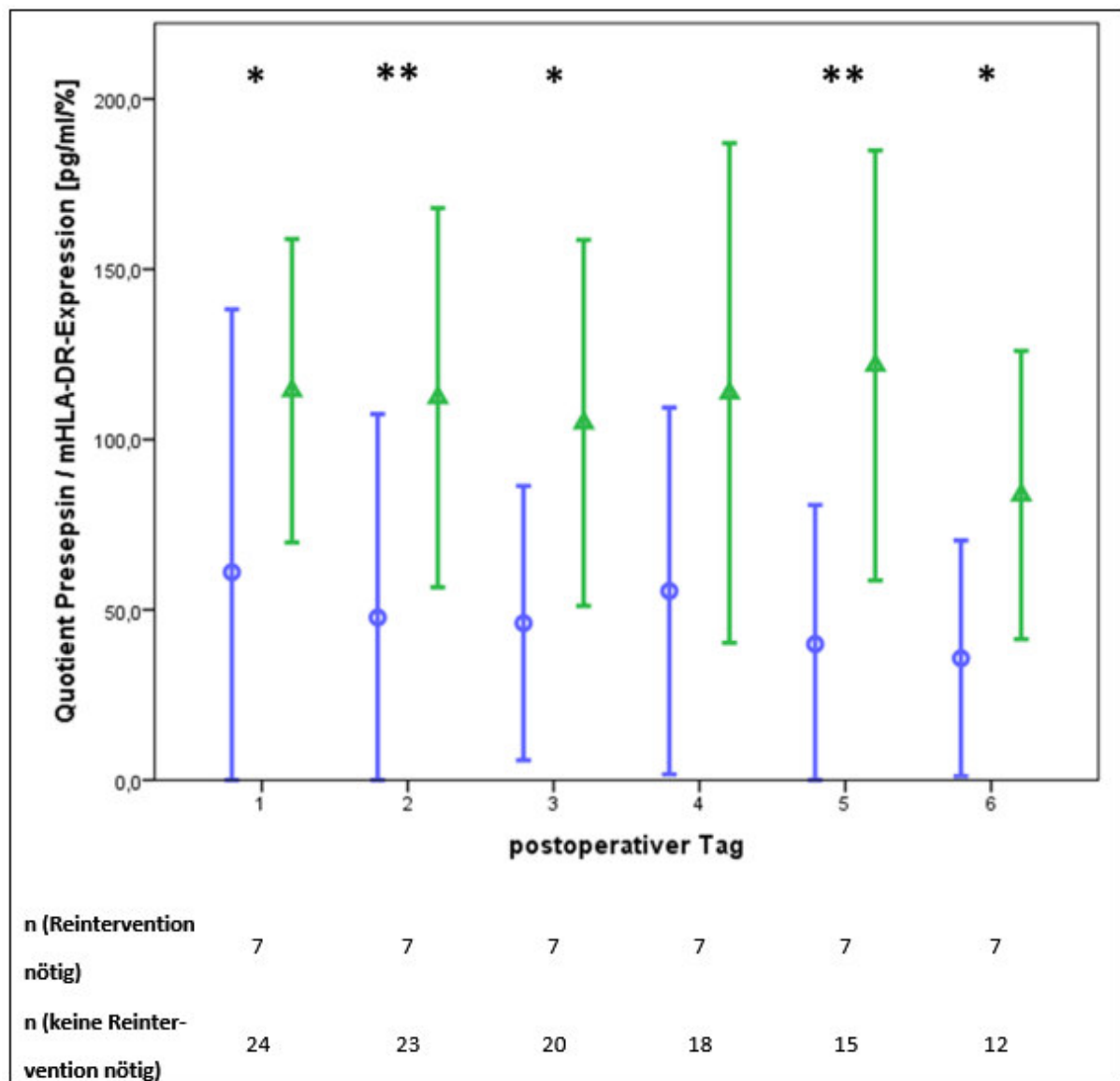


Abb. 84: Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ als Marker für reinterventionspflichtige Komplikationen
Mittelwert \pm SD; Dreiecke/grün: Reintervention nötig; Kreise/blau: keine Reintervention nötig;
**: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

In der Gruppe der Patienten, die postoperativ eine Komplikation entwickelten, die eine Reintervention oder Reoperation nötig machte, liegt der Durchschnittsquotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ an allen postoperativen Tagen höher als in der Gruppe ohne Komplikation. An allen postoperativen Tagen außer dem vierten Tag ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant. Besonders deutlich ist der Unterschied an den Tagen 2 (112,3U vs. 47,7U, $p < 0,01$) und 5 (121,7U vs. 39,9U, $p < 0,01$) (Abb. 78). Die Fehlerbalken sind zum Teil am unteren Rand abgeschnitten.

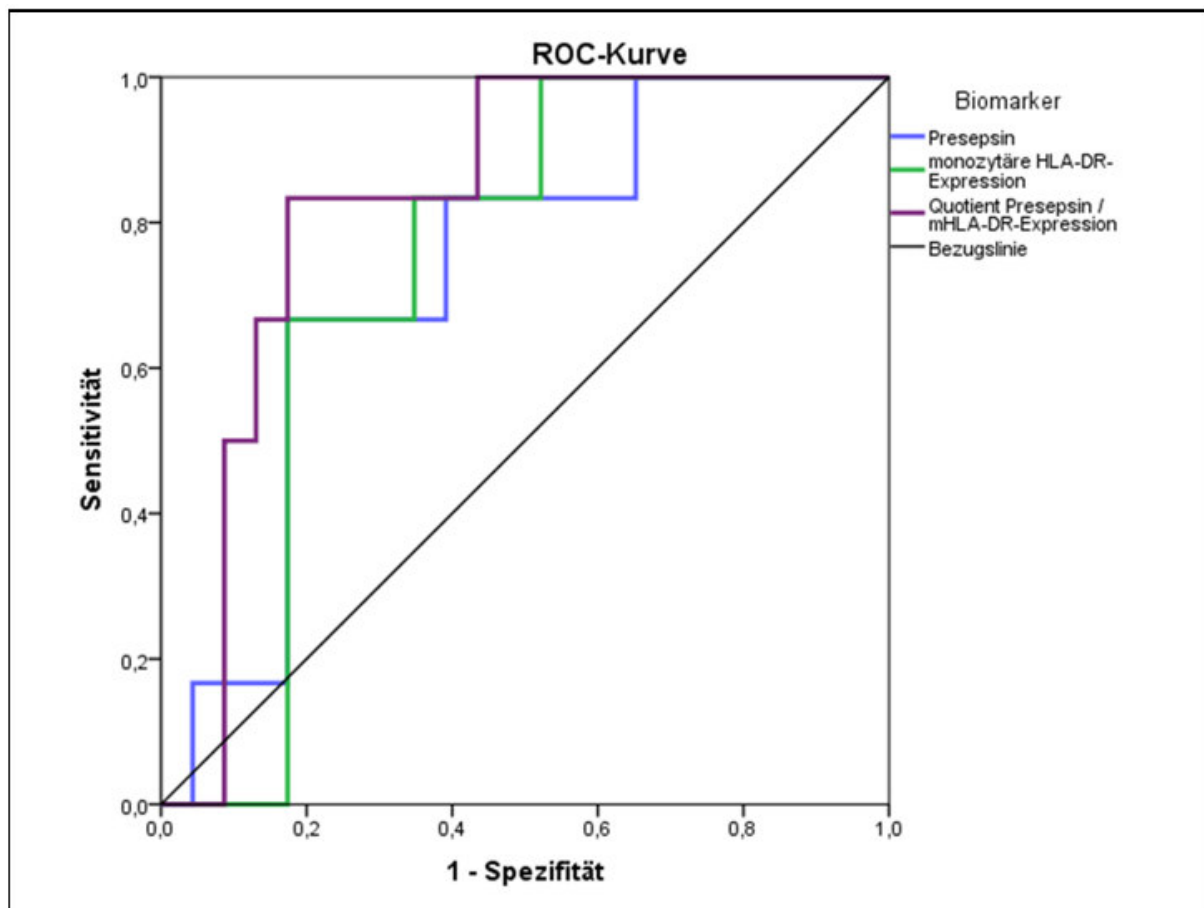


Abb. 85: ROC-Analyse zum Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ am ersten postoperativen Tag zu reinterventionspflichtigen Komplikationen

Die diagonale Bezugslinie entspräche einem Test ohne prädiktiven Wert (AUC = 0,5).

Beispielhaft ist in Abbildung 85 die graphische Darstellung der ROC-Analyse des ersten postoperativen Tages dargestellt, in der der prognostische Wert der Presepsin-Konzentration, der mHLA-DR-Expression und des Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ verglichen werden. Der Quotient weist dabei die höchste AUC auf (AUC 0,83), gefolgt von der mHLA-DR-Expression (AUC 0,74) und Presepsin (AUC 0,73). Bei einem Cutoff von 90U kommt der Quotient auf eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von ebenfalls 83%. Bei einer beobachteten Komplikationsrate von 22,6% ergibt sich hieraus ein positiver prädiktiver Wert von 59% bei einem negativen prädiktiven Wert von 94%. Presepsin (Cutoff 1200pg/ml) und mHLA-DR-Expression (Cutoff 8,5%) schneiden untereinander gleichgut ab (Sensitivität 67%, Spezifität 83%, PPW 53%, NPW 90%).

Erstellt man ROC-Analysen für alle postoperativen Tage (Abb. 86/Tab. 28), so zeigt sich, dass der Quotient aus Presepsin und mHLA-DR-Expression an allen bis auf den vierten postoperativen Tag die höhere AUC im Vergleich zu seinen beiden Bestandteilen hat. Am vierten Tag hat Presepsin allein die höhere AUC.

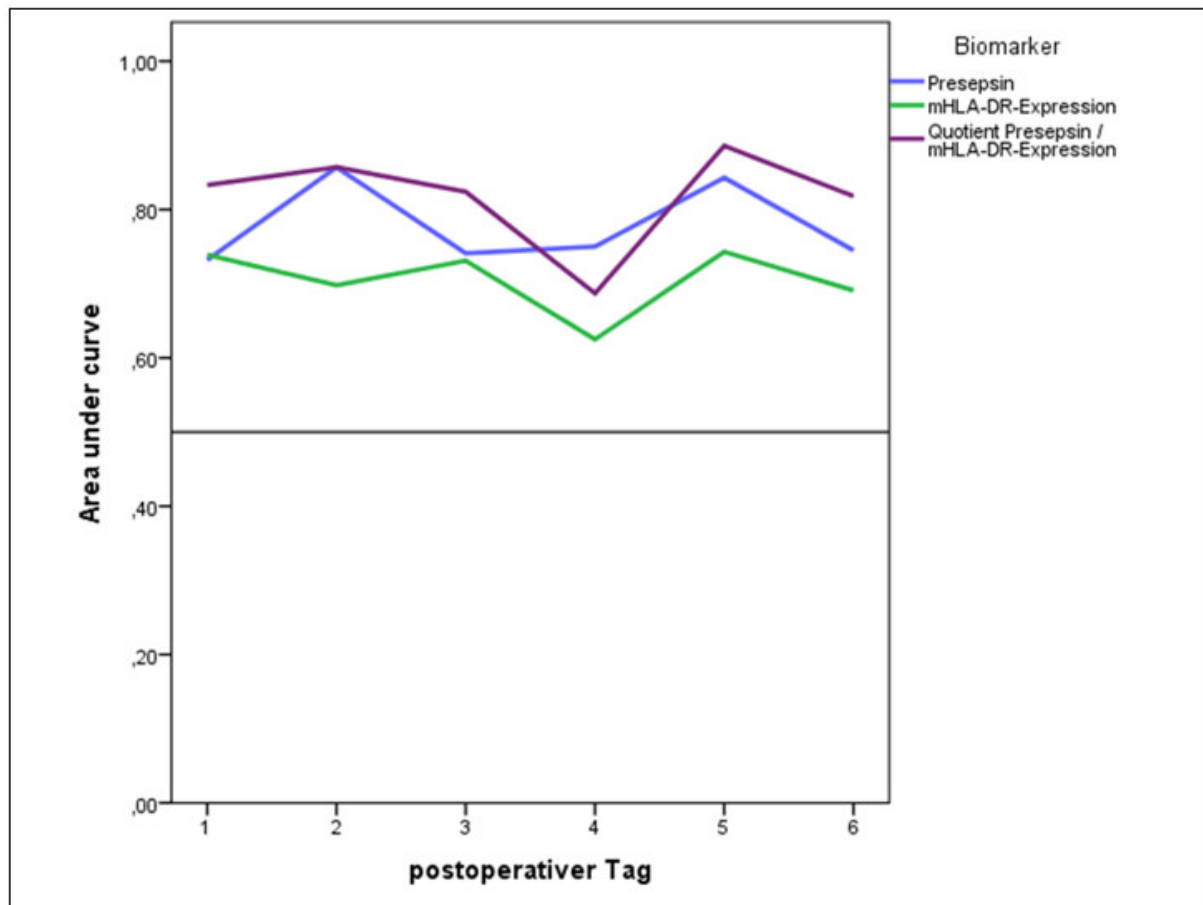


Abb. 87: AUCs der ROC-Analysen zu reinterventionspflichtigen Komplikationen im Zeitverlauf
Die Bezugslinie bei AUC = 0,5 dient als Referenz.

Tab. 28: ROC AUCs für reinterventionspflichtige Komplikationen

	postoperativer Tag					
	1	2	3	4	5	6
Quotient Presepsin / mHLA-DR-Expression	0,83	0,86	0,82	0,69	0,89	0,82
Presepsin	0,73	0,86	0,74	0,75	0,84	0,75
mHLA-DR-Expression	0,74	0,70	0,73	0,63	0,74	0,69

Der jeweils höchste Wert für die AUC pro Tag ist fett dargestellt.
Am wenigsten prädiktiv ist ein Test mit einer AUC von 0,50.

5 Diskussion

Sepsis ist ein häufiges Krankheitsbild und seine Häufigkeit nimmt zu. Die Inzidenz liegt bei rund 240 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr.^[14] Auch die schweren Verlaufsformen „Schwere Sepsis“ und „Septischer Schock“ nehmen in ihrer Häufigkeit zu.^[17, 85] Trotz Verbesserungen in der Therapie ist die Letalität nach wie vor hoch und liegt aktuell je nach Studie und Patientenkollektiv zwischen 25% und über 50%.^[17, 86] Auch volkswirtschaftlich ist die schwere Sepsis mit durchschnittlichen Kosten von 22.100 Dollar pro Fall und jährlichen Gesamtkosten von 16,7 Milliarden Dollar in den USA ein nicht zu unterschätzender Faktor.^[17] Rund ein Viertel aller Patienten auf Intensivstationen in Deutschland wird dort auf Grund einer Sepsis behandelt.^[8] Intraabdominelle Infektionen sind nach Infektionen des Respirationstraktes der zweithäufigste Fokus einer schweren Sepsis und mit einer besonders hohen Letalität verbunden.^[8, 86]

Von besonderer Bedeutung in der Behandlung der Sepsis ist der Zeitfaktor. In der Frühphase senkt jede Stunde Zeit, um die der Beginn der antibiotischen Therapie verzögert wird, die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten um ca. 7,6%.^[27] Auch die Zeit zwischen Symptombeginn und adäquater chirurgischer Source Control korreliert mit der Letalität.^[87] Vor diesem Hintergrund ist die rasche Diagnosestellung von entscheidender Bedeutung für das Outcome des Patienten. Zentrales Problem dabei ist, dass eine beginnende Sepsis im Vergleich zu anderen akuten Erkrankungen mit vergleichbar hoher Letalität, wie beispielsweise dem Herzinfarkt oder dem Schlaganfall, keine eindeutige Klinik und keine spezifischen Symptome aufweist. In der Folge kann eine beginnende Sepsis leicht übersehen werden.^[87] Die auf der ACCP/SCCM Consensus Conference definierten SIRS-Kriterien^[13], die zur Vereinheitlichung klinischer Studien konzipiert wurden, sind hierfür wenig geeignet.^[88] Neben bildgebenden Verfahren können auch Biomarker den Arzt unterstützen und eine entscheidende Rolle in der Frühdiagnostik der Sepsis einnehmen.^[3] Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Surviving Sepsis Campaign Guidelines wieder, in denen neben klinischen Zeichen auch Biomarker (CRP und PCT) zu den diagnostischen Kriterien für das Vorliegen einer Sepsis gezählt werden.^[2] Die bisher verfügbaren Biomarker haben jedoch überwiegend das Problem, dass sie zwar sensitiv genug sind, um eine Sepsis mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen zu können, ihnen fehlt jedoch die Spezifität, um beweisend für eine Sepsis zu sein.^[3]

Eine weitere Aufgabe von Inflammationsparametern neben der Diagnosestellung einer Sepsis ist das Monitoring des Krankheitsverlaufs und Therapieerfolgs. Auch dies ist ein Gebiet intensiver Forschung. Beispielsweise berichten einige Studien, dass Procalcitonin zur Steuerung der Antibiotikatherapie bei Patienten mit Sepsis geeignet ist. Dies ist jedoch umstritten.^[58, 59] Eine besondere Herausforderung stellt das Monitoring von Patienten nach chirurgischen Eingriffen, wie z.B. auf Grund von intraabdominellen Infektionen, dar. Grund hierfür ist die Überlagerung der infektiös bedingten Entzündung durch das Operationstrauma, das ebenfalls zu einer unspezifischen Entzündungsreaktion (z.B. Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen) führt und so perioperativ den Verlauf von Biomarkern beeinflussen kann. Dies stellt besondere Anforderungen an die Spezifität von potentiellen Biomarkern, zwischen unspezifischer Entzündung und infektiösen Prozessen zu unterscheiden. Ein Biomarker, der alle diese Anforderungen erfüllt, muss noch identifiziert werden. Da die Wahrscheinlichkeit, dass ein einzelner Biomarker alle Anforderungen an einen optimalen Parameter und die verschiedenen Fragestellungen allein erfüllen kann, gering ist, liegt die Zukunft wahrscheinlich in Kombinationen oder ganzen Panels aus Biomarkern, die das komplexe Krankheitsbild Sepsis und den Zustand des Patienten in ihrer Gesamtheit abbilden.^[3]

In der vorliegenden Studie sollten sechs Biomarker auf ihren prädiktiven Wert in Bezug auf diagnostische und prognostische Frage und das Monitoring des Krankheitsverlaufs rund um die Krankheitsbilder intraabdominelle Infektion und Sepsis hin untersucht werden. Interleukin 6, Procalcitonin und CRP werden seit vielen Jahren erforscht und haben bereits Einzug in die klinische Routine erhalten. Ihr Stellenwert ist jedoch nach wie vor nicht abschließend geklärt.^[2, 3, 87, 89] In der vorliegenden Studie sollen sie vor allem als Referenz und Bezugspunkte für den Vergleich mit den experimentellen Biomarkern dienen. Presepsin ist ein neuerer Biomarker, dem ein hoher prädiktiver Wert bei Patienten mit Infektionserkrankung bzw. Sepsis zugeschrieben wird.^[35, 90-93] Die Messung der mHLA-DR-Expression verfolgt einen gänzlich anderen Ansatz als die anderen genannten Parameter. Als funktioneller Marker, der dem Einfluss zahlreicher vorgeschalteter Signalkaskaden unterliegt, bietet die mHLA-DR-Expression die Möglichkeit, den Nettoeinfluss all dieser Signale und so den funktionellen Gesamtstatus des Immunsystems des Patienten abzubilden. Insbesondere die mit einer Sepsis einhergehende Immunsuppression lässt sich auf diese Weise quantifizieren.^[40] Das Endotoxin Activity Assay ermöglicht es, mit Endotoxin einen der zentralen Bestandteile in der Pathogenese der (gram-negativen) Sepsis direkt zu messen.^[20, 63, 65] Der Schwerpunkt dieser

Arbeit wurde dabei auf Presepsin und die mHLA-DR-Expression gelegt. Dazu wurde auch eine Kombination beider Parameter erprobt und auf ihren diagnostischen und prognostischen Wert im Vergleich zu den beiden Einzelparametern sowie den Referenzparametern evaluiert. Untersuchte Endpunkte waren die 90-Tage-Letalität, Sepsis und Sepsisstadien, perioperative Organdysfunktion, Korrelation mit der Erkrankungsschwere und Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer sowie das Auftreten von reinterventionspflichtigen Komplikationen. Limitationen des aktuellen Studiendesigns bestehen unter Umständen in der begrenzten Anzahl der untersuchten Fälle sowie in der Heterogenität des Patientenkollektivs in Bezug auf Alter, präoperativen Status und initiale Erkrankungsschwere.

Eine wichtige Eigenschaft von Entzündungsparametern ist die Fähigkeit, Patienten, die als Folge einer Infektionserkrankung versterben werden, von solchen Patienten, die überleben werden, zu diskriminieren. Auf diese Weise gelingt es, Hochrisikopatienten zu identifizieren, die besonders engmaschig zu überwachen und aggressiv zu therapieren sind.^[2, 3]

In der vorliegenden Studie war die 30-Tage-Letalität (3/31 Patienten; 9,7%) zu gering, um statistisch belastbare Aussagen zur Wertigkeit der einzelnen Biomarker im Vergleich machen zu können. Daher wurde sie als primärer Endpunkt verworfen und stattdessen die 90-Tage-Letalität (5/31 Patienten; 16,1%) untersucht, die ebenfalls einen üblichen Endpunkt darstellt.^[1, 8, 93] Auch hier sind die Ergebnisse jedoch mit Blick auf die niedrige Patientenanzahl eher als Trends aufzufassen, die weitere Bestätigung benötigen. Bei allen fünf Patienten war das Versterben direkte Folge des initialen Ereignisses, das zum Einschluss in die Studie führte.

Die Gruppe der verstorbenen Patienten war gekennzeichnet durch ein höheres Alter (72,2 vs. 53,3 Jahre, $p=0,06$), mehr und/oder schwerere Komorbiditäten (CCI 6,6 vs. 2,4 Punkte, $p<0,05$) und größere akute Erkrankungsschwere bei Einschluss in die Studie (SOFA 9,4 vs. 2,9 Punkte, $p<0,01$).

Drei der untersuchten Biomarker zeigten signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten. Presepsin weist an den Tagen 0 bis 5, IL-6 an den Tagen 0 bis 4 sowie 6 und die mHLA-DR-Expression an Tag 0 signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Dabei fällt auf, dass das Signifikanzniveau für alle drei Parameter im Zeitverlauf abnimmt. Dies wird am ehesten durch die Abnahme der Patientenzahl in der Gruppe

der Überlebenden von präoperativ 26 auf 14 am sechsten postoperativen Tag verursacht, die durch Entlassung der wieder genesenen Patienten bedingt ist.

Alle drei Parameter zeigen zu jedem Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum höhere bzw. die mHLA-DR-Expression niedrigere Mittelwerte in der Gruppe der Verstorbenen. Auch PCT weist an jedem Messpunkt höhere Mittelwerte für verstorbene Patienten auf, erreicht jedoch keine statistische Signifikanz. Die CRP-Konzentration zeigt erst ab dem zweiten postoperativen Tag kontinuierlich höhere Mittelwerte in der Gruppe der verstorbenen Patienten. Bei Einschluss einer höheren Anzahl von Patienten wären statistisch signifikante Unterschiede unter Umständen denkbar. Die Mittelwerte der Endotoxin-Aktivität (EA) hingegen unterscheiden sich kaum zwischen beiden Gruppen. An den Tagen 0, 1 und 2 liegt der Mittelwert der EA in der Gruppe der Verstorbenen höher, an den Tagen 3 bis 6 verhält es sich umgekehrt.

Gemessen an den Receiver Operating Characteristic-Analysen ist Presepsin am stärksten prädiktiv für die Vorhersage letaler Verläufe. In den ROC-Analysen zeigt Presepsin an sechs der sieben beobachteten Zeitpunkte den besten AUC-Wert, davon dreimal gemeinsam mit IL-6. Am ersten postoperativen Tag verfügt IL-6 allein über die beste AUC. Zum präoperativen Zeitpunkt verfügt Presepsin über eine AUC von 0,90. Bei einem Cutoff von 1510pg/ml besitzt es dabei eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von rund 92%. Daraus resultiert ein positiver prädiktiver Wert von 66% bei einem negativen prädiktiven Wert von 96% für letale Verläufe. Damit verfügt Presepsin präoperativ im Vergleich zu den anderen fünf gemessenen Parametern insgesamt über die besten prognostischen Eigenschaften in Bezug auf die 90-Tage-Letalität. Es folgen die mHLA-DR-Expression (AUC 0,83, Cutoff 13,5%, Sensitivität 80%, Spezifität 83%, PPW 47%, NPW 96%) und IL-6 (AUC 0,87, Cutoff 900pg/ml, Sensitivität 80%, Spezifität 79%, PPW 42%, NPW 95%). Zwar liegt in der Gruppe der Verstorbenen nur eine geringe Fallzahl vor (5/31, 16,1%), jedoch fügen sich diese Ergebnisse gut in das bisher aus vorangegangenen Studien entstandene Bild ein.

So konnten auch Ulla et al.^[94], Liu et al.^[95] und Masson et al.^[92] zeigen, dass Patienten, die im Verlauf versterben, signifikant höhere Presepsinspiegel aufweisen als überlebende Patienten. Liu et al.^[95] und Masson et al.^[93] konnten darüber hinaus in multivariaten Analysen zeigen, dass Presepsin signifikant und unabhängig von zahlreichen weiteren Variablen mit letalen Verläufen assoziiert ist. Masson und Kollegen^[92] kommen zusätzlich ebenfalls wie die vorliegende Studie zu der Einschätzung, dass Presepsin für die Prognoseabschätzung in Bezug auf Letalität geeigneter ist als Procalcitonin. Takahashi et al.^[96] berichten, dass die prog-

nostische Genauigkeit in der ROC-Analyse in Bezug auf die 28-Tage-Letalität von Presepsin und IL-6 ähnlich hoch sind und im Zeitverlauf zunehmen. Auch CRP zeigt eine Zunahme der Genauigkeit, während PCT im Zeitverlauf erheblich an prognostischer Genauigkeit verliert.^[96] Kweon et al.^[97] fanden hingegen keinen Zusammenhang zwischen Presepsin und der 30-Tage-Letalität.

In Bezug auf die mHLA-DR-Expression konnten Trimmel et al.^[48] und Lekkou et al.^[98] eine signifikant niedrigere mHLA-DR-Expression bei versterbenden Patienten nachweisen. Auch Tschakowsky und Kollegen^[44] berichten von signifikant niedrigeren mHLA-DR-Expressionen bei versterbenden Patienten mit schwerer Sepsis, allerdings erst ab ca. 2 Wochen nach Beginn der Sepsis. Genel et al.^[99] gelang der Nachweis signifikanter Unterschiede in der mHLA-DR-Expression an einem Kollektiv von neonatologischen Patienten mit Sepsis. Sie berichten dabei von einer Sensitivität von 87,5%, einer Spezifität von 81,3%, einem positiven Wert von 53,8% und einem negativen prädiktiven Wert von 96,3% für letale Verläufe, was auch annähernd den in der vorliegenden Studie berichteten Werten entspricht (Sen. 80%, Spez. 83%, PPW 47%, NPW 96%). Trimmel und Kollegen^[48] konnten dagegen keinen geeigneten Cutoff zur Diskrimination von überlebenden und versterbenden Patienten finden. Wu et al.^[45] berichten, dass Veränderungen der mHLA-DR-Expression im Zeitverlauf, z.B. über drei Tage, ein geeignetes Tool zur Vorhersage letaler Verläufe sein könnten. Wenn als Cutoff ein Wiederanstieg der mHLA-DR-Expression um 4,8% innerhalb von drei Tagen gewählt wurde, wurde ein PPW von 70,9% und ein NPW von 98,0% für letale Verläufe innerhalb ihres Studienkollektivs erreicht.^[45]

In Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie konnten auch andere Studien signifikante Unterschiede für IL-6 zwischen Survivors und Nonsurvivors zeigen.^[100-102] Pettila et al.^[100], Dahaba et al.^[103] und Wilhelm et al.^[101] konnten signifikante Unterschiede in der Procalcitonin-Konzentration zwischen überlebenden und versterbenden Patienten mit schwerer Sepsis nachweisen, was in der vorliegenden Studie am ehesten auf Grund der zu niedrigen Fallzahl nicht gelang. In Bezug auf CRP konnten auch Pettila und Kollegen^[100, 104] keine signifikanten Unterschiede zwischen überlebenden und versterbenden Patienten mit schweren Infektionen finden. IL-6 und PCT waren dabei deutlich besser zur Prognoseabschätzung geeignet als CRP.^[100] Lobo et al.^[105] und Wilhelm et al.^[101] dagegen berichten von signifikant höheren CRP-Konzentrationen bei versterbenden Patienten im Vergleich zu Überlebenden. Diese Unterschiede waren dabei auch schon früh im Zeitverlauf nachweisbar. Der prädiktive Wert der

CRP-Konzentration in Bezug auf letale Verläufe war allerdings in Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie nur sehr gering und beispielsweise klinischen Scores wie dem SOFA- oder APACHE II-Score deutlich unterlegen.^[105] Die Datenlage in Bezug auf den prognostischen Wert von CRP ist also insgesamt uneinheitlich. Die Studienlage zum Zusammenhang zwischen Endotoxin-Aktivität und Letalität ist widersprüchlich, die Qualität der Studien insgesamt eingeschränkt.^[67, 106]

Am Tag des Einschlusses in die vorliegende Studie hatten 21 der 31 Patienten eine Sepsis, davon 3 eine schwere Sepsis und 8 einen septischen Schock. Schwere Sepsis und septischer Schock wurden für die Auswertung zusammengefasst.

Die drei Gruppen „keine Sepsis“, „Sepsis“ und „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ unterschieden sich in Alter (46,8 vs. 56,2 vs. 65,1 Jahre), Komorbiditäten (CCI 1,6 vs. 2,0 vs. 5,4 Punkte) und SOFA-Score bei Einschluss (1,3 vs. 1,5 vs. 8,5 Punkte). Letzteres ist dadurch zu erklären, dass für die Diagnose einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks per definitionem ein Organversagen vorliegen muss, was sich in den erhöhten SOFA-Scores wieder spiegelt. In den Gruppen „keine Sepsis“ und „Sepsis“ lag die 90-Tage-Letalität jeweils bei 0%. In der Gruppe „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ lag sie bei 45,5% und damit in Übereinstimmung mit Daten aus epidemiologischen Studien.^[8, 14, 15, 85] Interessant ist, dass neun der elf Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock männlich waren. Einerseits kann es sich hierbei um ein Artefakt, bedingt durch den geringen Stichprobenumfang, handeln. Andererseits ist bekannt, dass Männer ein höheres Risiko für das Auftreten einer schweren Sepsis besitzen, dabei eine erhöhte Rate an Organdysfunktionen als Frauen aufweisen und unter einer erhöhten Sterblichkeit leiden^[1, 85, 107], vgl. auch Angele MK et al.^[108] Hierdurch lassen sich auch am ehesten die präoperativ erhöhten mittleren Presepsin-Spiegel bei Männern im Vergleich zu Frauen (1030pg/ml vs. 598pg/ml, $p < 0,05$) erklären, die auf die insgesamt schwerere Erkrankung der männlichen Patienten zurückzuführen ist (SOFA-Score 5,0 vs. 2,4, $p = 0,09$). In der Literatur wird berichtet, dass für Presepsin keine Geschlechterunterschiede bestehen.^[109]

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob es statistisch signifikante Unterschiede der Biomarkerkonzentrationen zwischen den Gruppen „keine Sepsis“, „Sepsis“ und „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ gibt. Um ein „Springen“ der Patienten zwischen den drei Gruppen

zu verhindern, wurde dafür das Sepsisstadium an Tag 0 als Referenz verwendet. Für alle Parameter ließ sich zumindest einmal im Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „keine Sepsis“ und „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ nachweisen. So weist Presepsin signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen an den Tagen 0 bis 5, die mHLA-DR-Expression an den Tagen 0 bis 4, IL-6 an den Tagen 0 bis 5, PCT an den Tagen 0 bis 6, das EAA an den Tagen 0 und 2 und CRP an Tag 1 auf. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „Sepsis“ und „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ konnten nur für Presepsin (Tage 0 bis 4), IL-6 (Tag 1) und PCT (Tag 0) nachgewiesen werden. Zwischen den Gruppen „keine Sepsis“ und „Sepsis“ bestanden signifikante Unterschiede für die mHLA-DR-Expression (Tag 0), IL-6 (Tag 0) und CRP (Tag 1).

In den Receiver Operating Characteristic-Analysen verfügt Presepsin im Vergleich zu den anderen fünf Parametern über die besten diagnostischen Eigenschaften in Bezug auf das Vorliegen einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks. Präoperativ zeigt Presepsin eine AUC von 0,93, eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 89,5%, einen positiven prädiktiven Wert von 80,6% und einen negativen prädiktiven Wert von 89,0%. Damit ist Presepsin gegenüber PCT (AUC 0,85, Sensitivität 80%, Spezifität 84,2%, PPW 73,6% NPW 88,4%) und IL-6 (AUC 0,84, Sensitivität 70%, Spezifität 89,5%, PPW 78,5%, NPW 84,5%) überlegen. mHLA-DR-Expression (AUC 0,77), EAA (AUC 0,69) und CRP (AUC 0,64) verfügen jeweils nur über einen PPW von rund 50% und sind damit als diagnostisches Tool zur Diagnose einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks nur wenig geeignet. Auch die NPWs sind mit 84,8% (mHLA-DR-Expression), 72,9% (EAA) und 77,9% (CRP) zu gering, um als zuverlässige Ausschlussparameter dienen zu können.

Zusätzlich wurden für jeden Tag im Beobachtungszeitraum ROC-Analysen durchgeführt, um die Prädiktion der Biomarker für den jeweils tagesaktuellen Sepsisstatus zu ermitteln. Dabei zeigte Presepsin im Zeitverlauf an sechs von sieben Tagen die höchste AUC. Lediglich an Tag 3 verfügt IL-6 über die höchste AUC. Der prädiktive Wert von CRP steigt im Zeitverlauf an, der des Endotoxin Activity Assays fällt im Verlauf ab.

Alle bisherigen Studien in Bezug auf die Diagnose einer Sepsis zeigen signifikant höhere, mittlere Presepsinkonzentrationen in Sepsis-Patienten als in Patienten ohne Sepsis.^[95-97, 110-112] Auch für mHLA-DR-Expression^[113], IL-6^[96, 97, 102, 112, 114], PCT^[96, 97, 112, 114], EAA^[67] und CRP^[96, 112, 114] sind Berichte über signifikante Unterschiede zwischen septischen und nichtseptischen Patienten bzw. zwischen den einzelnen Sepsisstadien in der Literatur zu finden.

In den Vergleichsstudien, die zeitlich vor der Entdeckung von Presepsin liegen, werden zu meist PCT, IL-6 und CRP verglichen. Beispielsweise berichten Harbarth et al.^[53] von einer Überlegenheit von PCT gegenüber IL-6 und CRP und für die Diagnose einer Sepsis. Zusätzlich sind vier systematische Reviews und Meta-Analysen zum Nutzen von PCT zur Diagnosestellung einer Sepsis verfügbar. Tang et al.^[61] stellen den Nutzen von PCT dabei in Frage, während die Analysen von Luzzani et al.^[115], Wacker et al.^[57] und Uzzan et al.^[60] den prädiktiven Wert von Procalcitonin positiv bewertet. Luzzani et al.^[115] berichten darüber hinaus eine Überlegenheit von PCT gegenüber CRP.

Neuere Studien, die Presepsin untersuchen, vergleichen in der Regel Presepsin und PCT. Dabei berichten Yaegashi et al.^[34], Liu et al.^[95], Vodnik et al.^[110], Takahashi et al.^[96], Kweon et al.^[97] und Shozushima et al.^[111] von einer Überlegenheit von Presepsin gegenüber PCT für die Diagnose einer Sepsis. Yaegashi und Kollegen^[34], Takahashi und Kollegen^[96], Kweon und Kollegen^[97] und Shozushima und Kollegen^[111] konnten darüber hinaus auch eine Überlegenheit von Presepsin gegenüber Interleukin 6 zeigen. Vodnik et al.^[110], Takahashi et al.^[96], Ishikura et al.^[112] und Kweon et al.^[97] untersuchten zusätzlich CRP und fanden eine Überlegenheit von Presepsin und PCT gegenüber CRP. Dagegen kommen Ulla et al.^[94] und Ishikura et al.^[112] zu dem Schluss, dass PCT gegenüber Presepsin über die besseren Eigenschaften zur Diagnose einer Sepsis besitzt. Poggi et al.^[116] konnten in einer Pilotstudie zeigen, dass Presepsin auch zur Diagnose einer Late-onset Sepsis (LOS) bei Frühgeborenen (≤ 32 SSW) geeignet ist.

Es liegen nur wenige Untersuchungen in Bezug auf Sepsis vor, die das Endotoxin Activity Assay mit anderen Biomarkern vergleichen. Ikeda et al.^[67] berichten, dass die Endotoxin-Aktivität besser zur Diagnose einer Sepsis geeignet ist als CRP, gegenüber PCT jedoch unterlegen ist. Untersuchungen, welche die mHLA-DR-Expression quantitativ mit anderen Parametern in Bezug auf Sepsis vergleichen, fehlen.

Als weiterer Endpunkt wurde perioperative Organdysfunktion bzw. perioperatives Organversagen untersucht. 38,7% der untersuchten Patienten entwickelten perioperativ, definiert als Zeitraum zwischen präoperativ und dem vierten postoperativen Tag, eine neu aufgetretene Organdysfunktion bzw. ein Organversagen anhand der in Kapitel 2.2.1 unter „Schwere Sepsis“ aufgeführten Kriterien. Bei 75% der betroffenen Patienten kam es zu Störungen in mehr als einem Organsystem, wobei im Durchschnitt 2,3 Organsysteme in ihrer Funktion beein-

trächtig waren. Epidemiologische Studien an Patienten mit schwerer Sepsis berichten durchschnittlich von einer geringeren Anzahl an betroffenen Organsystemen (1,36 bis 1,89), allerdings mit erheblich heterogenen Definitionen von Organversagen bzw. -dysfunktion.^[85, 117] Am häufigsten sind dabei Lunge, Herz/Kreislauf und Niere betroffen.^[8, 85, 117] Besonders das akute Nierenversagen ist dabei mit erhöhter Mortalität und, bei überlebter Sepsis, Morbidität über die Entlassung hinaus assoziiert.^[118] In der vorliegenden Studie waren zwei Patienten von akutem Nierenversagen betroffen, von denen einer im Verlauf verstarb. Ansonsten waren in der vorliegenden Studie Patienten mit perioperativer Organdysfunktion älter (62,0 vs. 52,7 Jahre, $p=0,35$), mit mehr Komorbiditäten belastet (CCI 5,1 vs. 1,8 Punkte, $p<0,05$) und akut kränker (SOFA 8,1 vs. 1,3 Punkte, $p<0,01$) als Patienten, die keine Organdysfunktion entwickelten. Die Letalität in der Gruppe mit Organdysfunktion lag bei 41,7%, ohne Organdysfunktion bei 0%.

Presepsin und Interleukin 6 weisen zu allen sieben beobachteten Zeitpunkten statistisch signifikant höhere Konzentrationen auf, wenn die Patienten perioperativ ein manifestes Organversagen entwickelten. Procalcitonin zeigte nur in der Früh- (Tage 0 und 1) und Spätphase (Tage 4 bis 6) signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die mHLA-DR-Expression ist an den ersten beiden Tagen signifikant erniedrigt bei Patienten mit Organdysfunktion gegenüber Patienten ohne Organdysfunktion. CRP dagegen zeigt erst ab Tag 5 signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Für die Endotoxin-Aktivität konnte zwar ein Trend zu höheren Werten bei Patienten mit Organdysfunktion festgestellt werden, dieser erreichte jedoch nie die statistische Signifikanz. In der präoperativen ROC-Analyse verfügt Presepsin über die beste AUC (0,93). Es folgen PCT (AUC 0,85), IL-6 (AUC 0,84), mHLA-DR-Expression (AUC 0,77), EA (AUC 0,69) und CRP (AUC 0,64). Die positiven und negativen prädiktiven Werte von Presepsin von 82,9% bzw. 87,7% bei einem Cutoff von 1200pg/ml sind dabei sehr gut und belegen den Wert von Presepsin zur präoperativen Risikostratifizierung. Durch Reduktion des Cutoffs auf 900pg/ml ließe sich der NPW und damit die Sicherheit auf 93,0% steigern, bei einem dann auf 78,2% reduzierten PPW. PCT (Cutoff 1ng/ml, PPW 76,2%, NPW 84,2%) und IL-6 (Cutoff 900pg/ml, PPW 80,9%, NPW 82,6%) besitzen eine geringere Aussagekraft. Die mHLA-DR-Expression (Cutoff 20%, PPW 57,8%, NPW 83,4%) ist allenfalls als Ausschlussparameter geeignet. Endotoxin-Aktivität und CRP sind mit positiven prädiktiven Werten von jeweils knapp über 50% und negativen prädiktiven Werten jeweils unter 80% deutlich unterlegen und damit präoperativ insgesamt wenig geeignet, das Risiko für eine perioperative

Organdysfunktion abzuschätzen. Im Zeitverlauf verfügt Presepsin an sechs der sieben Messpunkte die höchste AUC und damit den besten Vorhersagewert in Bezug auf das perioperative Auftreten einer Organdysfunktion. Lediglich an Tag 3 ist Interleukin 6 überlegen. Die prädiktive Wertigkeit von CRP steigt im Zeitverlauf an (maximal AUC 0,79), die der Endotoxin-Aktivität nimmt ab. Ab Tag 4 liegt die AUC der EA unter 0,5, was einem inversen Zusammenhang entspricht.

Letzteres ist überraschend, da Biagioni et al.^[106] in einer (allerdings ebenfalls recht kleinen Studie) über einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen hohen Endotoxin-Spiegeln und neu aufgetretenen Organdysfunktionen berichten. Auch für hohe CRP-Konzentrationen wird in anderen Studien bereits zu früheren Zeitpunkten eine signifikante Assoziation mit neu auftretenden Organfunktionsstörungen beschrieben.^[105] Für Presepsin hingegen berichten auch Masson et al.^[93] über eine signifikante Assoziation mit Organdysfunktionen. Sie konnten dabei auf Grund der höheren Fallzahl sogar nach einzelnen Organsystemen differenzieren und dabei einen Zusammenhang zwischen hohen Presepsin-Spiegeln und Störungen in den Organsystemen Atmung, Niere, Leber und Gerinnung nachweisen. Für die Inzidenz von Dysfunktionen im kardiovaskulären System war dieser Zusammenhang nicht nachweisbar, wohl aber für die Dauer des Vasopressorbedarfs.^[93] Besonders gut untersucht ist auch der Zusammenhang zwischen Presepsin und dem Auftreten einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG), welche zwar seltener^[8, 85, 112, 117] als beispielsweise respiratorische oder renale Dysfunktionen, aber mit besonders schweren Verläufen assoziiert und schwer zu therapieren ist. Ishikura et al.^[112] konnten für Presepsin, PCT, IL-6 und auch CRP signifikant höhere Biomarkerkonzentrationen in Patienten mit DIG im Vergleich zu Patienten ohne DIG finden. Sowohl Ishikura und Kollegen^[112] als auch Takahashi und Kollegen^[96] konnten durch ROC-Analysen zeigen, dass Presepsin besser als PCT, IL-6 und CRP zur Vorhersage einer DIG geeignet ist. PCT wiederum war geeigneter als IL-6 und CRP (ROC AUC Presepsin>PCT>IL-6>CRP).^[96, 112]

Neben dem generellen Auftreten von Organdysfunktionen und deren Anzahl können auch Scores genutzt werden, um die Schwere einer Erkrankung zu beurteilen und die Prognose abzuschätzen. In der vorliegenden Studie wurden hierfür der APACHE II- und der SOFA-Score verwendet. Im Ergebnisteil wurde auf die Darstellung der Korrelationen der Biomarker mit dem APACHE II-Score verzichtet, da diese Ergebnisse mit den Korrelationsanalysen des SO-

FA-Scores weitestgehend redundant waren. Dies ist durch größere Überlappungen der beiden Scores in Bezug auf Kategorien, in denen Punkte vergeben werden, zu erklären. Dies drückt sich auch in einer hohen Korrelation nach Spearman der beiden Scores untereinander von im Mittel 0,75 aus (an jedem Tag $p < 0,001$; vgl. auch Abb. 88). Die Wahl für die Darstellung fiel auf den SOFA-Score, da dieser im Gegensatz zum APACHE II-Score über keine „statische“ Komponente (Age Points und Chronic health Score), die im Zeitverlauf unverändert bleibt, verfügt. Der SOFA-Score zeigt daher im Zeitverlauf relativ gesehen größere Schwankungen in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten, was für ein dynamisches Monitoring des perioperativen Krankheitsverlaufes günstig ist.^[73]

Präoperativ korreliert von allen gemessenen Biomarkern Presepsin am engsten mit dem SOFA-Score (Spearman's Rho 0,77). Es folgen (dem Be-

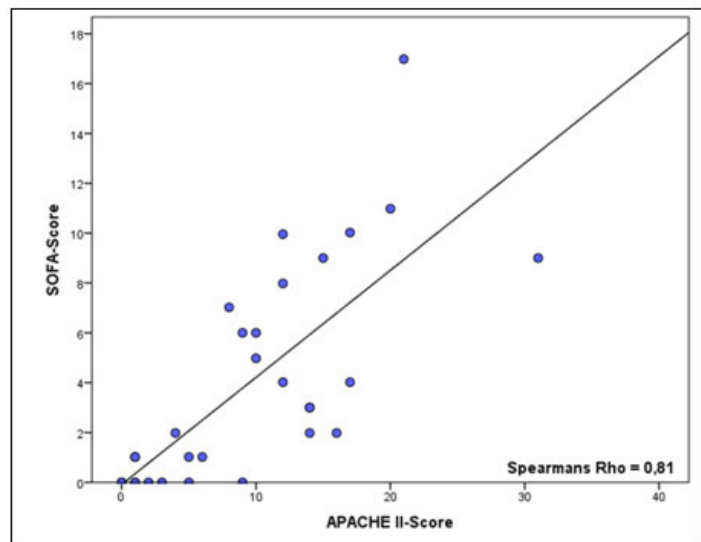


Abb. 88: Korrelation zwischen APACHE II- und SOFA-Score an Tag 0

trag nach) PCT (Spearman's Rho 0,72), IL-6 (Spearman's Rho 0,64), mHLA-DR-Expression (-0,50), CRP (Spearman's Rho 0,37) und Endotoxin-Aktivität (Spearman's Rho 0,29). Dabei waren alle Korrelationen bis auf die der Endotoxin-Aktivität statistisch signifikant. Die mHLA-DR-Expression korreliert invers mit dem SOFA-Score, d.h. je höher der SOFA-Score, desto niedriger ist die mHLA-DR-Expression. Im Zeitverlauf wurden die jeweils tagesaktuellen SOFA-Scores mit den tagesaktuellen Biomarkerwerten korreliert. Dabei zeigte Presepsin an allen Tagen eine signifikante Korrelation mit dem SOFA-Score. An den Tagen 0, 1, 4, 5 und 6 verfügt Presepsin dabei im Vergleich mit den anderen Markern über den höchsten Spearman-Korrelationskoeffizienten. An den Tagen 2 und 3 korreliert IL-6 am besten mit dem SOFA-Score und ebenso wie bei Presepsin ist die Korrelation zu jedem Beobachtungszeitpunkt statistisch signifikant. Für die mHLA-DR-Expression sind die Korrelationskoeffizienten nur an den Tagen 0 bis 3 signifikant. Im Zeitverlauf zeigt sich eine Abschwächung der Korrelation. PCT korreliert nur an den Tagen 0 und 1, CRP nur an Tag 0 und die Endotoxin-Aktivität nie statistisch signifikant mit dem SOFA-Score. Für die drei letztgenannten Parameter lässt sich ebenfalls eine Abschwächung der Korrelation im Zeitverlauf zeigen.

Auch zahlreiche andere Studien untersuchen Korrelationen zwischen Biomarkern und verschiedenen Scoring-Systemen für Erkrankungsschwere und Organdysfunktion. Die meistverwendeten Scores sind SOFA-, APACHE II/III-, SAPS II (Simplified acute physiology score)- und MEDS (Mortality in emergency department sepsis)-Score. So korreliert Presepsin statistisch signifikant mit SOFA-^[34, 93, 96], APACHE II-^[95, 110, 111], SAPS II-^[93] und MEDS-^[95] Score. Kweon et al.^[97] konnten keine signifikante Korrelation zwischen Presepsin und APACHE III-Score nachweisen. Für die mHLA-DR-Expression werden signifikante, inverse Korrelationen mit SOFA- und APACHE II-Score berichtet.^[44] Auch für IL-6^[51, 96, 102], PCT^[96, 119] und CRP^[105, 119] liegen Berichte über signifikante Korrelationen mit dem SOFA- oder APACHE II-Score vor. Für die Endotoxin-Aktivität konnten in Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie auch Biagioni et al.^[106] und Sato et al.^[120] keine signifikante Korrelation mit dem SOFA-Score nachweisen. Die Datenlagen zur Korrelation zwischen EA und APACHE II-Score ist widersprüchlich.^[67, 121] In Bezug auf den Vergleich der Parameter untereinander berichten Takahashi et al.^[96] im Einklang mit der vorliegenden Studie von einer engeren Korrelation des SOFA-Scores mit Presepsin, als mit IL-6, PCT und CRP. IL-6 und PCT sind in etwa gleichwertig und wiederum gegenüber CRP überlegen.^[96]

Ein weiterer untersuchter Endpunkt waren Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthaltsdauer (KH- bzw. ITS-Verweildauer). Zur Ermittlung der KH-Verweildauer wurde der präoperative Tag als Starttag verwendet. Bei Patienten, die präoperativ schon länger stationär behandelt worden waren, wurden diese Tage nicht berücksichtigt. Für die Errechnung der Korrelationen für KH- und ITS-Verweildauer an den Tagen 1 bis 6 wurden jeweils die noch verbleibenden Tage verwendet.

Die mittlere KH-Verweildauer betrug $21,8 \pm 28,8$ Tage. Die früheste Entlassung fand am zweiten postoperativen Tag statt. Die mittlere ITS-Verweildauer bezogen auf die Gesamtpopulation lag bei $9,3 \pm 18,7$ Tagen, wobei allerdings nur 35,5% aller Patienten mindestens einen Tag auf Intensivstation lagen. Berücksichtigt man ausschließlich die postoperativ intensivpflichtigen Patienten, so beträgt die ITS-Verweildauer im Mittel $26,2 \pm 23,7$ Tage. Die längste Liegezeit auf Intensivstation betrug 87 Tage.

Für die KH-Verweildauer besitzt präoperativ Procalcitonin den höchsten prädiktiven Wert (Spearman's Rho 0,72). Es folgen Presepsin (0,66), IL-6 (0,62), CRP (0,51), mHLA-DR-Expression (-0,44) und Endotoxin-Aktivität (0,43). Im Zeitverlauf verfügt IL-6 an vier, PCT an

zwei und Presepsin an einem der sieben beobachteten Tage über den jeweils höchsten Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Für Presepsin und PCT ist die Korrelation zur KH-Verweildauer dabei zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant, für IL-6 an allen bis auf den sechsten Tag. mHLA-DR-Expression (Tage 0 bis 2), Endotoxin-Aktivität (Tage 0 bis 3) und CRP (Tage 0 bis 2 sowie 5) korrelieren vor allem in der Anfangsphase signifikant mit der KH-Verweildauer. Die Korrelation von mHLA-DR-Expression und EA nehmen dabei im Verlauf stark ab und kreuzen an Tag 4 bzw. 5 sogar die Nulllinie.

Die Korrelation mit der ITS-Verweildauer ist insgesamt schwächer als mit der KH-Verweildauer. Auch hier korreliert präoperativ Procalcitonin am stärksten (Spearman's Rho 0,61). Es folgen IL-6 (0,58), Presepsin (0,51), mHLA-DR-Expression (-0,39), Endotoxin-Aktivität (0,29) und CRP (0,16). Wie bei der KH-Verweildauer verfügt auch für die ITS-Verweildauer IL-6 an vier, PCT an zwei und Presepsin an einem der Tage im Beobachtungszeitraum den besten Korrelationskoeffizienten. Für keinen der Parameter ist die Korrelation an jedem Tag statistisch signifikant. CRP weist zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation mit der ITS-Verweildauer auf.

Anzumerken ist, dass die jeweiligen Tageswerte von IL-6, PCT und CRP auch den behandelnden Ärzten zur Verfügung standen, während Presepsin, mHLA-DR-Expression und Endotoxin-Aktivität in der Regel nicht mitgeteilt wurden. IL-6, PCT und CRP könnten somit die Entscheidungen der behandelnden Ärzte in Bezug auf Entlassungen bzw. Verlegung beeinflusst haben, sodass ein Bias zugunsten von IL-6, PCT und CRP nicht auszuschließen ist.

Wenige Studien untersuchen den Zusammenhang zwischen Biomarkern und Aufenthaltsdauern im Krankenhaus oder auf Intensivstation. Masson et al.^[93] berichten, dass Patienten mit hohen Presepsin-Spiegeln bei Aufnahme signifikant länger auf der Intensivstation verbleiben. Latifi et al.^[122] konnten in einer Studie an pädiatrischen Patienten mit abdomineller Sepsis zeigen, dass hohe IL-6-Konzentrationen mit signifikant längerer Krankenhausverweildauer assoziiert sind. Valenza und Kollegen^[121] demonstrieren einen signifikanten Zusammenhang zwischen Endotoxin-Aktivität und ITS-Verweildauer, konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen EA und KH-Verweildauer feststellen. Sato et al.^[120] hingegen berichten signifikant längere KH-Verweildauer bei Patienten mit hoher Endotoxin-Aktivität. Auch für hohe CRP-Spiegel wird eine signifikante Assoziation mit längerer KH-Verweildauer^[114] und längerer ITS-Verweildauer^[105] berichtet.

Die Notwendigkeit von postoperativen Reinterventionen bzw. Reoperationen ist ein häufiges Problem. Besonders notfallmäßig operierte Patienten haben hierfür ein hohes Risiko. Durchschnittlich rund 10% dieser Patienten erleidet eine Komplikation.^[123] Das Risiko für ungeplante Reoperationen liegt dabei bei 7,19% und damit 1,79mal höher als bei elektiven Operationen.^[124] Patienten mit ungeplanter Reoperation haben ein 8,94faches Risiko zu versterben und müssen durchschnittlich 6mal länger im Krankenhaus verbleiben.^[124] Ein besonders hohes Risiko haben dabei Patienten mit vaskulären Erkrankungen oder Peritonitis.^[123] Das Risiko zu versterben steigt mit der Anzahl der notwendigen Reoperationen an.^[125] Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen zählen Infektionen im Operationsgebiet (SSI, surgical site infection). 75% dieser Komplikationen treten vor dem elften postoperativen Tag auf (Median achter Tag). Die Gesamtmortalität von SSI liegt zwischen 7% und 19%.^[126] Besonders frühe SSI (vor dem sechsten postoperativen Tag) sind dabei signifikant und unabhängig mit erhöhter Mortalität assoziiert.^[84] Andererseits sind auch Komplikationen nach Entlassung, die rund 40% aller Komplikationen ausmachen, mit erhöhter Mortalität verbunden, besonders dann, wenn es bereits während des Krankenhausaufenthalts zu Komplikationen gekommen ist.^[83]

In der vorliegenden Studie wurden reinterventionspflichtige Komplikationen definiert als Komplikationen, die eine Reintervention bzw. Reoperation bis einschließlich des vierzehnten postoperativen Tages notwendig machten. Sieben Patienten (22,7%) erlitten mindestens eine reinterventionspflichtige Komplikation. Bei fünf der sieben Patienten (71,4%) war dabei mehr als eine Reintervention im Verlauf nötig. Patienten mit reinterventionspflichtiger Komplikation waren meist männlich (71,4%), älter (63,8 vs. 54,1 Jahre, $p=0,32$), chronisch (CCI 5,6 vs. 2,3 Punkte, $p=0,05$) und akut kränker (SOFA bei Einschluss 10,0 vs. 2,2 Punkte, $p<0,01$). Die Letalität in der Gruppe mit Reinterventionen war sehr hoch (71,4%), während keiner der Patienten ohne reinterventionspflichtige Komplikation verstorben ist.

Von den untersuchten Biomarkern zeigt allein IL-6 an allen untersuchten Tagen (Tage 1 bis 6) statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne reinterventionspflichtige Komplikationen. Presepsin (Tage 2 und 5) und PCT (Tag 1) weisen auch jeweils zumindest an einem Tag signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Für die mHLA-DR-Expression, Endotoxin-Aktivität und CRP lassen sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede finden. Bei allen Biomarkern gibt es jedoch einen Trend zu höheren (bzw. niedrigeren für die mHLA-DR-Expression) Werten für die Gruppe mit Reinterventionen.

In den ROC-Analysen weisen drei der sechs Marker am zweiten postoperativen Tag ihre höchste AUC auf. Interleukin 6 verfügt über die beste AUC (0,91), gefolgt von Presepsin (0,86), EA (0,74), mHLA-DR-Expression (0,69), PCT (0,61) und CRP (0,56). Presepsin kommt bei einem Cutoff von 1200pg/ml auf eine Sensitivität von 83%, eine Spezifität von 90%, einen positiven prädiktiven Wert von 71% und einen negativen prädiktiven Wert von 95%. IL-6 hingegen verfügt bei einem Cutoff von 170pg/ml über eine Sensitivität von ebenfalls 83% bei einer Spezifität von allerdings nur 81%. Es resultieren ein PPW von 56% und ein NPW von 94%. Die restlichen Parameter wiesen deutlich schlechtere prognostische Eigenschaften auf. Im Zeitverlauf weist IL-6 an den Tagen 1 bis vier sowie sechs die jeweils höchste AUC des Tages auf. An Tag fünf verfügt Presepsin über die höchste AUC. Die AUC der Endotoxin-Aktivität ist im Verlauf fallend, die von CRP hingegen steigend mit einem Maximum von 0,73 an Tag 6.

Es gibt bisher so gut wie keine Studien, die explizit Biomarker in Bezug auf ihre Vorhersagekraft für die Notwendigkeit von Reinterventionen nach abdominalen Operationen hin evaluieren. Eine Studie untersuchte den prognostischen Wert von Lactat-Messungen aus Peritonealflüssigkeit und kam zu dem Schluss, dass es sich dabei um ein effektives Verfahren handelt, um die Indikation zur Reoperation zu unterstützen. Die berichtete AUC lag bei 0,87, die Sensitivität bei 91%, die Spezifität bei 81%, der PPW bei 72,4% und der NPW bei 94,4%.^[127] In anderen chirurgischen Bereichen ist der Einsatz von Biomarkern besser untersucht. So gibt es in der orthopädischen Chirurgie eine Reihe von Studien, die Biomarker zur Früherkennung von septischen Komplikationen nach Knie- und Hüft-TEP-Operationen mit dem Ziel untersuchen, die Indikation zur Revision möglichst frühzeitig stellen zu können. Für diese Fragestellung scheinen in diesem Zusammenhang IL-6, PCT und CRP nützlich zu sein.^[128, 129] Hier besteht im Bereich der Abdominalchirurgie sicher weiterer Forschungsbedarf, insbesondere mit Blick auf die Häufigkeit von Komplikationen und die hohe Morbidität und Mortalität, die damit einhergehen.^[125, 130, 131] Die schnelle Einleitung einer suffizienten Therapie ist dabei Prognose-bestimmend für ein gutes Outcome.^[87, 131-133] Biomarker können hierbei, insbesondere bei postoperativ analgosedierten Patienten, eine Schlüsselrolle spielen.^[133]

Zuletzt wurde die Kombination der Parameter Presepsin und mHLA-DR-Expression untersucht. Während Presepsin einen klassischen Inflammationsparameter darstellt, bildet die mHLA-DR-Expression die mit einer Sepsis einhergehende Immunsuppression ab.^[40] Da in Pati-

enten mit Sepsis ein Nebeneinander von Hyperinflammation und zeitgleicher Immunsuppression besteht, die beide den Zustand und die Prognose des Patienten beeinflussen, erscheint es sinnvoll, für ein Monitoring des Patienten beide Komponenten zu quantifizieren.^[18] Da die beiden Parameter Presepsin (je höher, desto schlechter) und mHLA-DR-Expression (je niedriger, desto schlechter) sich in ihrer Aussage entgegengesetzt verhalten, wurde der Quotient aus beiden Markern als neuer Parameter verwendet:

$$\text{Quotient} \left[\frac{pg}{ml * \%} \right] = \frac{\text{Presepsinkonzentration} \left[\frac{pg}{ml} \right]}{mHLA - DR - Expression [\%]}$$

Die Kombination beider Parameter wurde in der vorliegenden Studie nur orientierend untersucht. Die Erstellung einer komplexeren mathematischen Formel, die beispielsweise eine Gewichtung der beiden Einzelparameter beinhalten könnte, wäre wünschenswert. Der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{mHLA-DR-Expr.}$ wurde in Bezug auf seinen prädiktiven Wert im Vergleich zu seinen Bestandteilen sowie den anderen gemessenen Biomarkern hin evaluiert. Dabei wurden dieselben Endpunkte wie bereits oben beschrieben untersucht. Hierbei zeigt sich, dass der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{mHLA-DR-Expr.}$ für die meisten Fragestellungen besser geeignet als seine Einzelkomponenten und insgesamt prädiktiver als alle anderen untersuchten Parameter ist.

Bezüglich der 90-Tage-Letalität ist der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{mHLA-DR-Expr.}$ der einzige Parameter, der an allen Tagen des Beobachtungszeitraums statistisch signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und versterbenden Patienten aufweist und ist damit gegenüber allen anderen untersuchten Parametern inkl. seiner beiden Komponenten überlegen.

In den ROC-Analysen besitzt der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{mHLA-DR-Expr.}$ keine großen Vorteile im Vergleich zu Presepsin. Gegenüber der mHLA-DR-Expression ist er zu jedem Zeitpunkt überlegen. So kommt präoperativ sowohl der Quotient als auch Presepsin auf eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 92%, einen positiven prädiktiven Wert von 66% und einen negativen prädiktiven Wert von 96%. Die mHLA-DR-Expression verfügt im Vergleich dazu über eine Sensitivität von ebenfalls 80%, allerdings bei einer Spezifität von nur 83%, woraus ein PPW von 47% und ein NPW von 96% resultieren. Im Zeitverlauf verfügt der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{mHLA-DR-Expr.}$ zu drei der sieben Messzeitpunkte (Tage 0, 1 und 3) allein über die jeweils höchste AUC im Ver-

gleich mit allen anderen Parametern. An den restlichen Tagen verfügen entweder Presepsin oder mehrere Parameter über die höchste AUC. In Bezug auf die Prognose letaler Verläufe ergibt sich somit kein eindeutiger Vorteil des Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ gegenüber Presepsin. Im früher perioperativen Verlauf besteht aber möglicherweise ein Benefit im Vergleich zu den Einzelparametern.

In Bezug auf den Endpunkt Sepsis verfügt der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ im Vergleich zu den anderen Parametern als einziger Parameter an allen Tagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ und „keine Sepsis“. Zwischen den Gruppen „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ und „Sepsis“ zeigt der Quotient an den Tagen 0 bis 3 sowie 5 und 6 statistisch signifikante Unterschiede. Auch hier der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ gegenüber den anderen untersuchten Parametern überlegen. Zwischen den Gruppen „Sepsis“ und „keine Sepsis“ zeigt der Quotient wie auch Presepsin keine signifikanten Unterschiede. Im Gegensatz dazu zeigen hier die mHLA-DR-Expression und IL-6 jeweils präoperativ signifikante Unterschiede.

In den ROC-Analysen zur Vorhersage des Zustands „Schwere Sepsis/Septischer Schock“ ist der Quotient insgesamt sowohl gegenüber seinen beiden Bestandteilen als auch den restlichen Parametern überlegen. Der Quotient verfügt an sechs der sieben Tage über die jeweils höchste AUC im Vergleich zu allen anderen Parametern, davon an Tag 5 gemeinsam mit Presepsin. Presepsin allein verfügt an Tag 4 über die höchste AUC. Präoperativ verfügt der Quotient beispielsweise bei einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 94,7% über einen PPW von 89,3% und einen NPW von 89,6%. Damit besitzt der Quotient einen höheren prädiktiven Wert sowohl als seine beiden Komponenten Presepsin (PPW 80,6%, NPW 89,0%) und mHLA-DR-Expression (PPW 53,2%, NPW 84,4%), als auch als IL-6 (PPW 78,5%, NPW 84,5%), das unter den anderen vier Parametern über die besten Werte verfügt.

Mit Blick auf den Endpunkt perioperative Organdysfunktion weist der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ wie auch Presepsin und IL-6 an allen Messpunkten signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Organdysfunktion auf. Die mHLA-DR-Expression zeigt lediglich an den Tagen 0 bis 2 statistisch signifikante Unterschiede.

In den ROC-Analysen zur Vorhersage einer perioperativen Organdysfunktion ist der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ insgesamt am stärksten prädiktiv. So verfügt der Quotient an sechs der sieben Messzeitpunkte über die jeweils höchste AUC im Vergleich zu den anderen Parametern. An Tag 5 sind der Quotient und Presepsin mit einer AUC von jeweils 0,91 gleichwertig. An Tag 4 verfügt Presepsin allein über die höchste AUC. Am ersten postoperativen Tag sind die Unterschiede dabei am deutlichsten. So verfügt der Quotient (AUC 0,93) über eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 89%, was in einem PPW von 84% und einem NPW von 93% resultiert. Presepsin (PPW 69%, NPW 92%) und die mHLA-DR-Expression (PPW 66%, NPW 85%) sind deutlich unterlegen.

Der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ gibt die Erkrankungsschwere gemessen am SOFA-Score von allen untersuchten Parametern am besten wieder. Bei der Spearman-Korrelationsanalyse der Biomarker mit dem SOFA-Score zeigt der Quotient genau wie Presepsin an allen Tagen eine signifikante Korrelation. Die anderen Parameter zeigen nur an einzelnen Zeitpunkten, oder im Falle des EAA nie, signifikante Korrelationen mit der Erkrankungsschwere gemessen am SOFA-Score. Der Quotient verfügt dabei an fünf der sieben Tage über den höchsten Korrelationskoeffizienten. An den restlichen zwei Tagen korreliert Presepsin am stärksten. Der durchschnittliche Korrelationskoeffizient nach Spearman des Quotienten beträgt 0,74.

In Bezug auf die Prognose der Krankenhausverweildauer ist keiner der untersuchten Parameter eindeutig überlegen. Hier verfügt präoperativ PCT (Spearman's Rho 0,72), an den Tagen 1 und 2 der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ (Spearman's Rho 0,71 bzw. 0,78), an den Tagen 3 bis 5 IL-6 (Spearman's Rho 0,68 bzw. 0,67 bzw. 0,60) und an Tag 6 Presepsin (Spearman's Rho 0,54) über die jeweils stärkste Korrelation mit der KH-Verweildauer. Der Quotient ist dabei an den Tagen 0 bis 3 gegenüber seinen beiden Komponenten überlegen, ab Tag 4 jedoch auf Grund der abnehmenden Korrelation der mHLA-DR-Expression in der Spätphase gegenüber Presepsin unterlegen. Insgesamt ist der Quotient damit für die Prognose der KH-Verweildauer nicht eindeutig prädiktiver als seine Bestandteile.

Im Gegensatz dazu eignet sich der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ sehr gut zur Prognose der ITS-Verweildauer. Auffällig hierbei ist, dass der Quotient als einziger Parameter besser mit der

ITS- als mit der KH-Verweildauer korreliert (durchschnittlicher Spearmans Rho 0,58 vs. 0,54). Infolgedessen verfügt der Quotient an allen bis auf den vierten postoperativen Tag über die stärkste Korrelation mit der verbleibenden ITS-Verweildauer. An Tag 0 ist PCT gleichwertig (Spearmans Rho jeweils 0,61), an Tag 4 ist IL-6 überlegen. Dabei ist besonders auffällig, dass obwohl die mHLA-DR-Expression über den gesamten Zeitraum nur mäßig mit der ITS-Verweildauer korreliert (an allen bis auf einen Tag Spearmans Rho <0,40), sie dennoch die Korrelation des Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ mit der ITS-Verweildauer gegenüber Presepsin steigert. Der Quotient besitzt in Bezug auf die Prognose der ITS-Verweildauer also eindeutig Vorteile gegenüber der Verwendung der Einzelkomponenten.

Mit Blick auf den Endpunkt reinterventionspflichtige Komplikationen zeigt der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ an fünf der sechs Tage signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Reintervention. Damit ist der Quotient seinen beiden Bestandteilen überlegen, da Presepsin allein lediglich an zwei Tagen und die mHLA-DR-Expression allein nie signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen aufweist. Interleukin 6 hingegen zeigt an allen Tagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen und ist damit auch gegenüber dem Quotienten überlegen.

In den ROC-Analysen ist der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ gegenüber seinen beiden Bestandteilen überlegen. Am ersten postoperativen Tag verfügt der Quotient über eine Sensitivität von 83%, eine Spezifität von 83%, einen positiven prädiktiven Wert von 59% und einen negativen prädiktiven Wert von 94%. Dies ist sowohl im Vergleich zu seinen Bestandteilen Presepsin und mHLA-DR-Expression (PPW jeweils 53%, NPW jeweils 90%), als auch zu den anderen Biomarkern wie beispielsweise IL-6 (PPW 38,3%, NPW 92,5%) überlegen. Dennoch besitzt IL-6 in Bezug auf reinterventionspflichtige Komplikationen an vier von sechs Tagen eine höhere AUC als der Quotient.

In der Zusammenschau aller untersuchten Endpunkte ist der Quotient $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ eine neue, vielversprechende Kombination, die zur Diagnose und Prognoseabschätzung bei Sepsis geeignet und gegenüber den anderen untersuchten Parametern, zumindest teilweise, überlegen scheint.

Beim Vergleich der sechs Biomarker Presepsin, mHLA-DR-Expression, Interleukin 6, Procalcitonin, Endotoxin-Aktivität und CRP kommt man zu dem Schluss, dass von den genannten Presepsin und IL-6 insgesamt für das perioperative immunoinflammatorische Monitoring von Patienten mit operationspflichtiger Infektion am besten geeignet sind. Presepsin ist am stärksten prädiktiv in Bezug auf die Endpunkte „90-Tage-Letalität“, „Sepsisstadium“ sowie „perioperative Organdysfunktion“ und korreliert am besten mit dem Zustand des Patienten, gemessen am SOFA-Score. Interleukin 6 korreliert am stärksten mit der Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer und besitzt die besten prognostischen Eigenschaften in Bezug auf postoperativ auftretende, reinterventionspflichtige Komplikationen. An dritter Stelle in Bezug auf den in der vorliegenden Studie gezeigten prädiktiven Wert liegt PCT, gefolgt von der mHLA-DR-Expression. CRP und Endotoxin-Aktivität sind in der vorliegenden Studie insgesamt nur wenig zum perioperativen Verlaufsmonitoring geeignet.

6 Zusammenfassung / Summary

Presepsin ist ein innovativer Biomarker mit vielversprechenden Eigenschaften. In der vorliegenden Studie zum perioperativen immunoinflammatorischen Monitoring von Patienten mit operationspflichtigen, intraabdominellen Infektionen zeigt Presepsin vergleichbare Eigenschaften wie Interleukin 6 und höhere diagnostische und prognostische Relevanz als Procalcitonin. Weitere Studien sind nötig, um die Vor- und Nachteile sowie Einsatzmöglichkeiten der genannten Biomarker im komplexen Feld der kritisch kranken, chirurgischen Patienten weiter zu charakterisieren. Die mHLA-DR-Expression als funktioneller Surrogatparameter für Immunsuppression kann einen nützlichen Marker darstellen, der dem Kliniker zusätzliche Informationen über den Zustand des Patienten bietet. Nichtsdestotrotz ist die mHLA-DR-Expression für die meisten Fragestellungen gegenüber Presepsin, IL-6 und PCT unterlegen. Die vorliegende Studie demonstriert jedoch die Vorteile einer Kombination der mHLA-DR-Expression mit Markern der Hyperinflammation wie Presepsin oder IL-6, wie in dieser Arbeit am Beispiel des Quotienten $\frac{\text{Presepsin}}{\text{mHLA-DR-Expr.}}$ gezeigt werden konnte. CRP ist gegenüber Presepsin, IL-6 und PCT deutlich unterlegen und sein diagnostischer und prognostischer Wert in der vorliegenden Studie nur gering. Auch für die Endotoxin-Aktivität gibt es keine Evidenz für den routinemäßigen Gebrauch. Als sehr spezialisierter Parameter kann die Bestimmung der Endotoxin-Aktivität jedoch in ausgesuchten Situationen zusätzliche Informationen liefern, z.B. bei unklarem Infektfokus und unklarem Erreger. Darüber hinaus sind Einsatzmöglichkeiten im Zusammenhang mit therapeutischen Interventionen, die auf die Elimination von Endotoxin aus dem Blut von Patienten mit gram-negativer Sepsis zielen, denkbar.

Presepsin is an innovative biomarker with promising characteristics. In this trial for the perioperative immune-inflammatory monitoring of patients with intra-abdominal infection and need for urgent surgical treatment, presepsin performed comparable to interleukin 6 and superior to procalcitonin regarding prognostic and diagnostic issues. Further studies are required to elucidate and compare the advantages and disadvantages of these biomarkers in the complex area of critically ill surgical patients. The mononuclear HLA-DR-expression as a functional surrogate parameter for immuno-suppression can be a useful tool, providing additional information on the current state of the patient to the clinician. However, mHLA-DR-

expression alone performed inferior to presepsin, IL-6 and PCT. In combination with markers of hyperinflammation, e.g. presepsin or IL-6, it can raise diagnostic and prognostic performance of these biomarkers, as shown in this study. CRP performed inferior to presepsin, IL-6 and PCT and was of little use for all studied issues. Regarding the endotoxin-activity there is little evidence to provide a widespread use, too. However, as a very specialised parameter EA can be beneficial in selected situations, e.g. infection with unknown focus or pathogen. Additionally, EA may be used in context of therapeutic interventions targeting the elimination of endotoxin from the blood of patients with gram-negative sepsis.

Literaturverzeichnis

1. Mayr, F.B., S. Yende, and D.C. Angus, *Epidemiology of severe sepsis*. Virulence, 2014. **5**(1): p. 4-11.
2. Dellinger, R.P., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. Crit Care Med, 2013. **41**(2): p. 580-637.
3. Vincent, J.L. and M. Beumier, *Diagnostic and prognostic markers in sepsis*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2013. **11**(3): p. 265-75.
4. Wurzinger, L.J., *Duale Reihe Anatomie - 2. überarb. Auflage*, Thieme. 2010: p. 576-87.
5. Hall, J.C., et al., *The pathobiology of peritonitis*. Gastroenterology, 1998. **114**(1): p. 185-96.
6. Rotstein, O.D. and J.L. Meakins, *Diagnostic and therapeutic challenges of intraabdominal infections*. World J Surg, 1990. **14**(2): p. 159-66.
7. Farthmann, E.H. and U. Schoffel, *Epidemiology and pathophysiology of intraabdominal infections (IAI)*. Infection, 1998. **26**(5): p. 329-34.
8. Engel, C., et al., *Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study*. Intensive Care Med, 2007. **33**(4): p. 606-18.
9. Jansen, H.H., *[Postmortem findings in peritonitis (author's transl)]*. Leber Magen Darm, 1981. **11**(4): p. 167-73.
10. Wittmann, D.H., *Intraabdominal infections--introduction*. World J Surg, 1990. **14**(2): p. 145-7.
11. Solomkin, J.S., et al., *Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(2): p. 133-64.
12. Jimenez, M.F., J.C. Marshall, and F. International Sepsis, *Source control in the management of sepsis*. Intensive Care Med, 2001. **27 Suppl 1**: p. S49-62.
13. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. Chest, 1992. **101**(6): p. 1644-55.
14. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med, 2003. **348**(16): p. 1546-54.
15. Stevenson, E.K., et al., *Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis**. Crit Care Med, 2014. **42**(3): p. 625-31.
16. Iwashyna, T.J., et al., *Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis*. JAMA, 2010. **304**(16): p. 1787-94.
17. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1303-10.
18. Gentile, L.F., et al., *Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care*. J Trauma Acute Care Surg, 2012. **72**(6): p. 1491-501.
19. Boomer, J.S., et al., *Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure*. JAMA, 2011. **306**(23): p. 2594-605.
20. van der Poll, T. and S.M. Opal, *Host-pathogen interactions in sepsis*. Lancet Infect Dis, 2008. **8**(1): p. 32-43.

21. Bone, R.C., C.J. Grodzin, and R.A. Balk, *Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process*. Chest, 1997. **112**(1): p. 235-43.
22. Lush, C.W. and P.R. Kvietys, *Microvascular dysfunction in sepsis*. Microcirculation, 2000. **7**(2): p. 83-101.
23. Cinel, I. and S.M. Opal, *Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer*. Crit Care Med, 2009. **37**(1): p. 291-304.
24. Wang, H., et al., *HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice*. Science, 1999. **285**(5425): p. 248-51.
25. Hotchkiss, R.S. and I.E. Karl, *The pathophysiology and treatment of sepsis*. N Engl J Med, 2003. **348**(2): p. 138-50.
26. Gabrilovich, D.I. and S. Nagaraj, *Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system*. Nat Rev Immunol, 2009. **9**(3): p. 162-74.
27. Kumar, A., et al., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Crit Care Med, 2006. **34**(6): p. 1589-96.
28. Wright, S.D., et al., *CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein*. Science, 1990. **249**(4975): p. 1431-3.
29. Poltorak, A., et al., *Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene*. Science, 1998. **282**(5396): p. 2085-8.
30. Aderem, A. and R.J. Ulevitch, *Toll-like receptors in the induction of the innate immune response*. Nature, 2000. **406**(6797): p. 782-7.
31. Tsukamoto, H., et al., *Lipopolysaccharide-binding protein-mediated Toll-like receptor 4 dimerization enables rapid signal transduction against lipopolysaccharide stimulation on membrane-associated CD14-expressing cells*. Int Immunol, 2010. **22**(4): p. 271-80.
32. Landmann, R., et al., *Function of soluble CD14 in serum from patients with septic shock*. J Infect Dis, 1996. **173**(3): p. 661-8.
33. Landmann, R., et al., *Soluble CD14 activates monocytic cells independently of lipopolysaccharide*. Infect Immun, 1998. **66**(5): p. 2264-71.
34. Yaegashi, Y., et al., *Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis*. J Infect Chemother, 2005. **11**(5): p. 234-8.
35. Zou, Q., W. Wen, and X.C. Zhang, *Presepsin as a novel sepsis biomarker*. World J Emerg Med, 2014. **5**(1): p. 16-9.
36. Shirakawa, K., Naitou, K.; Hirose, J.; Nakamura, M.; Takeuchi, T.; Hosaka, Y.; Furusako, S., *The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models*. Crit Care, 2010. **14**(Supp. 2).
37. Okamura, Y. and H. Yokoi, *Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST)*. Clin Chim Acta, 2011. **412**(23-24): p. 2157-61.
38. Arai, Y., et al., *Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin*. J Infect Chemother, 2015.
39. Peter, H.-H., *Klinische Immunologie*, 3. Auflage. 2012: p. 63-64.
40. Schefold, J.C., *Measurement of monocytic HLA-DR (mHLA-DR) expression in patients with severe sepsis and septic shock: assessment of immune organ failure*. Intensive Care Med, 2010. **36**(11): p. 1810-2.
41. Polk, H.C., Jr., et al., *A systematic study of host defense processes in badly injured patients*. Ann Surg, 1986. **204**(3): p. 282-99.
42. Hershman, M.J., et al., *An outcome predictive score for sepsis and death following injury*. Injury, 1988. **19**(4): p. 263-6.
43. Hershman, M.J., et al., *Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient*. Br J Surg, 1990. **77**(2): p. 204-7.

44. Tschaikowsky, K., et al., *Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients*. Crit Care Med, 2002. **30**(5): p. 1015-23.
45. Wu, J.F., et al., *Changes of monocyte human leukocyte antigen-DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis*. Crit Care, 2011. **15**(5): p. R220.
46. Landelle, C., et al., *Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock*. Intensive Care Med, 2010. **36**(11): p. 1859-66.
47. Spittler, A. and E. Roth, *Is monocyte HLA-DR expression predictive for clinical outcome in sepsis?* Intensive Care Med, 2003. **29**(8): p. 1211-2.
48. Trimmel, H., et al., *Clinical outcome of critically ill patients cannot be defined by cutoff values of monocyte human leukocyte antigen-DR expression*. Shock, 2012. **37**(2): p. 140-4.
49. Wahl, H.G., *Sepsis und Sepsismarker - Update*. J Lab Med, 2003. **27**(11/12): p. 431-439.
50. Hack, C.E., et al., *Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis*. Blood, 1989. **74**(5): p. 1704-10.
51. Damas, P., et al., *Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity*. Ann Surg, 1992. **215**(4): p. 356-62.
52. Oberhoffer, M., et al., *Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis*. Crit Care Med, 1999. **27**(9): p. 1814-8.
53. Harbarth, S., et al., *Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(3): p. 396-402.
54. Tschaikowsky, K., et al., *Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis*. J Crit Care, 2011. **26**(1): p. 54-64.
55. Meisner, M., *Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin*. Clin Chim Acta, 2002. **323**(1-2): p. 17-29.
56. Assicot, M., et al., *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*. Lancet, 1993. **341**(8844): p. 515-8.
57. Wacker, C., et al., *Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2013. **13**(5): p. 426-35.
58. Bouadma, L., et al., *Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2010. **375**(9713): p. 463-74.
59. Jensen, J.U., et al., *Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial*. Crit Care Med, 2011. **39**(9): p. 2048-58.
60. Uzzan, B., et al., *Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med, 2006. **34**(7): p. 1996-2003.
61. Tang, B.M., et al., *Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2007. **7**(3): p. 210-7.
62. Levin, J., et al., *Gram-negative sepsis: detection of endotoxemia with the limulus test. With studies of associated changes in blood coagulation, serum lipids, and complement*. Ann Intern Med, 1972. **76**(1): p. 1-7.

63. Danner, R.L., et al., *Endotoxemia in human septic shock*. Chest, 1991. **99**(1): p. 169-75.
64. Casey, L.C., R.A. Balk, and R.C. Bone, *Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome*. Ann Intern Med, 1993. **119**(8): p. 771-8.
65. Romaschin, A.D., et al., *A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence*. J Immunol Methods, 1998. **212**(2): p. 169-85.
66. Romaschin, A.D., D.J. Klein, and J.C. Marshall, *Bench-to-bedside review: Clinical experience with the endotoxin activity assay*. Crit Care, 2012. **16**(6): p. 248.
67. Ikeda, T., et al., *Usefulness of the endotoxin activity assay as a biomarker to assess the severity of endotoxemia in critically ill patients*. Innate Immun, 2014. **20**(8): p. 881-7.
68. Black, S., I. Kushner, and D. Samols, *C-reactive Protein*. J Biol Chem, 2004. **279**(47): p. 48487-90.
69. Lelubre, C., et al., *Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 124021.
70. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
71. Antonelli, M., et al., *Application of SOFA score to trauma patients. Sequential Organ Failure Assessment*. Intensive Care Med, 1999. **25**(4): p. 389-94.
72. Vincent, J.L., et al., *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine*. Crit Care Med, 1998. **26**(11): p. 1793-800.
73. Minne, L., A. Abu-Hanna, and E. de Jonge, *Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review*. Crit Care, 2008. **12**(6): p. R161.
74. Knaus, W.A., et al., *APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system*. Crit Care Med, 1981. **9**(8): p. 591-7.
75. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
76. Nguyen, H.B., et al., *Comparison of Predisposition, Insult/Infection, Response, and Organ dysfunction, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, and Mortality in Emergency Department Sepsis in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle*. J Crit Care, 2012. **27**(4): p. 362-9.
77. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
78. Charlson, M., et al., *Validation of a combined comorbidity index*. J Clin Epidemiol, 1994. **47**(11): p. 1245-51.
79. St-Louis, E., et al., *Using the age-adjusted Charlson comorbidity index to predict outcomes in emergency general surgery*. J Trauma Acute Care Surg, 2015. **78**(2): p. 318-23.
80. Mitsubishi Chemical Europe GmbH; New Sepsis Parameter PATHFAST PRESEPSIN (Produkt-Broschüre). 22.09.2014]; Available from: http://www.pathfast.eu/images/stories/download/PF_Folder_SEPSIS_2014.pdf.
81. Istruotional Poster, Spectral Diagnostics Inc. 04.10.2014]; Available from: <http://www.spectraldx.com/assets/eaa-instructionalposter.pdf>.

82. *Abbildung Flow cytometry, Sanguine BioSciences*. 11.10.2014; Available from: <http://technical.sanguinebio.com/wp-content/uploads/2013/07/flow-cytometry1.jpg>.
83. Kazaure, H.S., S.A. Roman, and J.A. Sosa, *Association of postdischarge complications with reoperation and mortality in general surgery*. Arch Surg, 2012. **147**(11): p. 1000-7.
84. Wakeam, E., et al., *Complication timing and association with mortality in the American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program database*. J Surg Res, 2015. **193**(1): p. 77-87.
85. Bouza, C., et al., *Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011)*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 3863.
86. Leligdowicz, A., et al., *Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(10): p. 1204-13.
87. Funk, D., F. Sebat, and A. Kumar, *A systems approach to the early recognition and rapid administration of best practice therapy in sepsis and septic shock*. Curr Opin Crit Care, 2009. **15**(4): p. 301-7.
88. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
89. Pierrakos, C. and J.L. Vincent, *Sepsis biomarkers: a review*. Crit Care, 2010. **14**(1): p. R15.
90. Ackland, G.L. and J.R. Prowle, *Presepsin: solving a soluble (CD14) problem in sepsis?* Intensive Care Med, 2015. **41**(2): p. 351-3.
91. Pizzolato, E., et al., *Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department*. Clin Chem Lab Med, 2014. **52**(10): p. 1395-400.
92. Masson, S., et al., *Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial*. Crit Care, 2014. **18**(1): p. R6.
93. Masson, S., et al., *Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial*. Intensive Care Med, 2015. **41**(1): p. 12-20.
94. Ulla, M., et al., *Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study*. Crit Care, 2013. **17**(4): p. R168.
95. Liu, B., et al., *Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department*. Crit Care, 2013. **17**(5): p. R244.
96. Takahashi, G., et al., *Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: a prospective, multicentre, observational study*. Eur J Anaesthesiol, 2015. **32**(3): p. 199-206.
97. Kweon, O.J., et al., *Usefulness of presepsin (sCD14 subtype) measurements as a new marker for the diagnosis and prediction of disease severity of sepsis in the Korean population*. J Crit Care, 2014. **29**(6): p. 965-70.
98. Lekkou, A., et al., *Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections*. Clin Diagn Lab Immunol, 2004. **11**(1): p. 161-7.
99. Genel, F., et al., *Monocyte HLA-DR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis*. J Infect, 2010. **60**(3): p. 224-8.
100. Pettila, V., et al., *Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis*. Intensive Care Med, 2002. **28**(9): p. 1220-5.

101. Wilhelm, J., et al., *Outcome prediction using clinical scores and biomarkers in patients with presumed severe infection in the emergency department*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2012. **107**(7): p. 558-63.
102. Bozza, F.A., et al., *Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis*. Crit Care, 2007. **11**(2): p. R49.
103. Dahaba, A.A., et al., *Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis*. Br J Anaesth, 2006. **97**(4): p. 503-8.
104. Pettita, V., et al., *Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis*. Crit Care Med, 2002. **30**(2): p. 271-5.
105. Lobo, S.M., et al., *C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients*. Chest, 2003. **123**(6): p. 2043-9.
106. Biagioni, E., et al., *Endotoxin activity levels as a prediction tool for risk of deterioration in patients with sepsis not admitted to the intensive care unit: a pilot observational study*. J Crit Care, 2013. **28**(5): p. 612-7.
107. Pietropaoli, A.P., et al., *Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock*. Gend Med, 2010. **7**(5): p. 422-37.
108. Angele, M.K., et al., *Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects*. Virulence, 2014. **5**(1): p. 12-9.
109. Chenevier-Gobeaux, C., et al., *Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values?* Clin Chim Acta, 2014. **427**: p. 34-6.
110. Vodnik, T., et al., *Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis*. Clin Chem Lab Med, 2013. **51**(10): p. 2053-62.
111. Shozushima, T., et al., *Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome*. J Infect Chemother, 2011. **17**(6): p. 764-9.
112. Ishikura, H., et al., *New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study*. Crit Care, 2014. **18**(1): p. R19.
113. Lukaszewicz, A.C., et al., *Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction*. Crit Care Med, 2009. **37**(10): p. 2746-52.
114. Tsalik, E.L., et al., *Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis*. J Emerg Med, 2012. **43**(1): p. 97-106.
115. Luzzani, A., et al., *Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis*. Crit Care Med, 2003. **31**(6): p. 1737-41.
116. Poggi, C., et al., *Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns*. Pediatrics, 2015. **135**(1): p. 68-75.
117. Gaieski, D.F., et al., *Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States*. Crit Care Med, 2013. **41**(5): p. 1167-74.
118. Oppert, M., et al., *Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(3): p. 904-9.
119. Jiang, L., et al., *Plasma concentrations of copeptin, C-reactive protein and procalcitonin are positively correlated with APACHE II scores in patients with sepsis*. J Int Med Res, 2015. **43**(2): p. 188-95.
120. Sato, M., et al., *Severity and prognostic assessment of the endotoxin activity assay in biliary tract infection*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2014. **21**(2): p. 120-7.
121. Valenza, F., et al., *Prevalence of endotoxemia after surgery and its association with ICU length of stay*. Crit Care, 2009. **13**(3): p. R102.

122. Latifi, S.Q., et al., *Persistent elevation of serum interleukin-6 in intraabdominal sepsis identifies those with prolonged length of stay*. J Pediatr Surg, 2004. **39**(10): p. 1548-52.
123. Shah, A.A., et al., *National estimates of predictors of outcomes for emergency general surgery*. J Trauma Acute Care Surg, 2015. **78**(3): p. 482-90; discussion 490-1.
124. Guevara, O.A., J.A. Rubio-Romero, and A.I. Ruiz-Parra, *Unplanned reoperations: is emergency surgery a risk factor? A cohort study*. J Surg Res, 2013. **182**(1): p. 11-6.
125. Ruttinger, D., et al., *Acute prognosis of critically ill patients with secondary peritonitis: the impact of the number of surgical revisions, and of the duration of surgical therapy*. Am J Surg, 2012. **204**(1): p. 28-36.
126. Ghaferi, A.A., J.D. Birkmeyer, and J.B. Dimick, *Complications, failure to rescue, and mortality with major inpatient surgery in medicare patients*. Ann Surg, 2009. **250**(6): p. 1029-34.
127. Bini, R., et al., *Peritoneal lactate as a potential biomarker for predicting the need for reintervention after abdominal surgery*. J Trauma Acute Care Surg, 2014. **77**(2): p. 376-80.
128. Bottner, F., et al., *Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement*. J Bone Joint Surg Br, 2007. **89**(1): p. 94-9.
129. Jacovides, C.L., et al., *Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection*. J Arthroplasty, 2011. **26**(6 Suppl): p. 99-103 e1.
130. Kube, R., et al., *Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival*. Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(2): p. 120-4.
131. den Dulk, M., et al., *Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(4): p. 420-6.
132. Koperna, T. and F. Schulz, *Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection*. World J Surg, 2000. **24**(1): p. 32-7.
133. Hirst, N.A., et al., *Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery*. Colorectal Dis, 2014. **16**(2): p. 95-109.

Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
Abb.	Abbildung
ACCP	American College of Chest Physicians
ALP	Alkalische Phosphatase
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE	Acute physiology and chronical health evaluation
APZ	Antigen-präsentierende Zelle
AUC	area under curve, Fläche unter der Kurve
C3b	Komplement-Faktor 3b
CARS	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
CCI	Charlson Comorbidity Index
CD14	Cluster of differentiation 14
CLEIA	Chemilumineszenz Enzym Immunoassay
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer-Tomographie
CV	Varianz-Koeffizient
ALQ	Aliquot tube
DAMP	Damage-associated molecular pattern
DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung
DPBS	Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline
EA	Endotoxin-Aktivität
EAA	Endotoxin activity assay
ECD	phycoerythrin-Texas Red conjugate (energy coupled dye)
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
F _{ab}	Antigen-bindendes Fragment eines Antikörpers
F _I O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
FSC	forward scatter
GCS	Glasgow coma scale

GI	Gastrointestinal
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
HMGB-1	High mobility group protein B1
IAI	Intraabdominelle Infektion
iC3b	inaktivierter Komplement-Faktor 3b
IgM	Immunglobulin M
IL-1 β	Interleukin 1 beta
IL-6	Interleukin 6
IL-10	Interleukin 10
INR	International normalized ratio
IRAK	Interleukin-1 receptor-associated kinase
ITS	Intensivstation
KH	Krankenhaus
kPa	Kilopascal
LAL	Limulus Amöbocyten Lysat
LBP	LPS-binding protein
LE	Licht-Einheiten
LOS	Late-onset Sepsis
LPS	Lipopolysaccharid
MAP	Mean arterial pressure, arterieller Mitteldruck
Max.	Maximum
MD-2	Lymphocyte antigen 96
MDSC	Myeloid-derived suppressor cell, myeloide Suppressorzelle
MEDS	Mortality in emergency department sepsis-Score
MHC	Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex
Min.	Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOF	Multiple organ failure, Multiorganversagen
n	Anzahl
NF κ B	nukleärer Faktor kappa B
NPW	negativer prädiktiver Wert
NYHA	New York Heart Association

p _a CO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
p _A O ₂	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern
PC5	R Phycoerythrin-Cyanin 5.1
PCT	Procalcitonin
PHT	portalvenöser Hypertonus
PPW	positiver prädiktiver Wert
PRR	Pattern recognition receptor
RLU	relative light units, relative Lichteinheiten
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROS	reactive oxygen species, reaktive Sauerstoffspezies
SAPS	Simplified acute physiology score
SBP	Spontane, bakterielle Peritonitis
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	standard deviation, Standardabweichung
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOFA	Sequential organ failure assessment
SSC	side scatter
SSI	surgical site infection
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TGF-β	Transforming growth factor beta
TLR-4	Toll-like-Rezeptor 4
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha
U	unit, Einheit
WinMDI 2.9	Windows Multiple Document Interface 2.9

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Eugen Faist danken. Für die Möglichkeit zur Promotion unter seiner Anleitung, das interessante Thema, die Finanzierung der Forschungsarbeit, sein Engagement und dafür, dass er mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Des Weiteren möchte ich Sebastian Pratschke danken, der mir mit seinem fachlichen Rat selbstlos durch die schwierigeren Phasen der Promotion geholfen hat und ohne den es diese Doktorarbeit in dieser Form vielleicht nicht geben würde.

Besonders möchte ich Cornelia Limbach dafür danken, dass Sie mich und die anderen Doktoranden in die Laborarbeit und -methodik eingeführt hat und mir und den anderen Doktoranden auch während ihres Mutterschaftsurlaubes stets zur Seite gestanden hat. Mir Ihrer Art und ihrem Humor hat Sie vieles einfacher gemacht und wesentlich zu dem tollen Zusammenhalt innerhalb unserer Arbeitsgruppe beigetragen.

Ebenfalls besonderer Dank gebührt Silvia Marth, der „guten Seele“ unserer Arbeitsgruppe, die uns in allen organisatorischen Dingen den Rücken freigehalten hat und die in schwierigen Phasen die Arbeitsgruppe zusammen- und den Laden am Laufen gehalten hat. Ob es ohne Sie einen erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit gegeben hätte, darf bezweifelt werden.

Bedanken möchte ich mich auch bei Alexander Frank, Jasmin Frank und Alena Sint. Ohne diese Arbeitsgruppe hätten wir uns wahrscheinlich nie kennengelernt und wären nicht die Freunde geworden, die wir heute sind. Allein dafür hat sich all die Mühe und der Aufwand, der letztlich in diese Arbeit geflossen ist, schon gelohnt.

Danken möchte ich auch Rebecca Lutz für die gemeinsame Zeit im Labor und all die langen Tage und Wochenenden, die wir zusammen durchgestanden haben. Unsere gute Zusammenarbeit hat sicher vieles leichter gemacht.

Danken möchte ich auch den Ärzten der chirurgischen Kliniken, insbesondere Fabian Sommer, Dionysios Koliogiannis und Georg Siebenbürger, die mir bei der Rekrutierung der Patienten sehr geholfen haben und von denen ich auch klinisch viel gelernt habe. Auch den nicht-ärztlichen Mitarbeitern der Notaufnahme sowie der Chirurgischen Poliklinik A gebührt mein Dank.

Ebenfalls danken möchte ich den Mitarbeitern der anderen Arbeitsgruppen der chirurgischen Forschung, insbesondere Nicole Strobl und Michaela Svihla, für die tolle Zusammenarbeit.

Und natürlich danke ich meinen Eltern, die mir mein Studium und die Promotion überhaupt erst ermöglicht haben, die mich immer unterstützt und immer an mich geglaubt haben. Ohne sie wäre ich nicht, was ich heute bin. Des Weiteren bedanke ich mich bei allen anderen Familienangehörigen und Freunden, die mich unterstützt haben, insbesondere meinem Bruder, der mich immer motiviert hat und mir mit seinem fachfremden Rat eine große Hilfe war.